

Année 19

N°

1968

THESE

704

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

par

Annie BUREAU Née ROGER

le 12 février 1938 à Neuilly sur Seine

Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le19 68

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SYNDROMES ANOVULATOIRES

INTERET ET VALEUR DE L'EPREUVE DE STIMULATION FREINAGE

A propos de 50 Cas

Président: M. J. VARANGOT

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 19

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

par

Annie BUREAU Née ROGER

le 12 février 1938 à Neuilly sur Seine

Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le19..

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SYNDROMES ANOVULATOIRES
INTERET ET VALEUR DE L'EPREUVE DE STIMULATION FREINAGE
A propos de 50 Cas

Président: M. J. VARANGOT



15/I/1967

PROFESSEUR HONORAIRES.

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Cheilley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Alleines (F. de), Gennes (L.), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piedelièvre (R.), Quénu (J.), Rénard (G.), Séneque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN George BROUET.

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON.

2° ASSESSEUR Jean GOSSET.

I.-PROFESSEURS

I° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

Anatomie.....	DELMAS(A.)
-	HUARD(P.)
Anatomie et cythologie pathologiques.....	DELARUE(J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H(G.)
Bactériologie et virologie.....	TOURNIER(P.)
Biochimie médicale.....	JAYLE(M.-F.)
-	POLONOVSKI(J.)
-	DESCREZ(P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	MAHIEJAC(J.)
Biologie médicale.....	FAUVERT(R.)
Biophysique médicale.....	BUGNARD(L.)
-	DOGNON(A.)
-	DJOURNO(A.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE(G.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA(G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE(J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	COURY(Ch.)
Histologie et Embryologie.....	TUCHEMAN-DUPLESSIS(H.)
-	COUJARD(R.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER(J.)
Médecine du Travail.....	DESOLLE(H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.....	DEROBERT(L.)
Microbiologie(Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE(R.)
Parasitologie.....	N...
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE(G.)
-	KUSS(R.)
-	VERNE(J.-M.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549931_0054

Pathologie exotique.....	BRUPT(L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	BERKLEN(F.-P.)
Pathologie médicale.....	LAROCHE(Cl.)
-	BRICAIRE(H.)
-	PEQUIGNOT(H.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF(J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	MAURICE(P.)
Pharmacologie.....	BOISSIER(J.-R.)
-	LECHAT(P.)
Physiologie.....	BARGETON(D.)
-	PARROT(J.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	LEPAGE(F.)
Radiologie médicale.....	DESCREZ(H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	N...
Thérapeutique.....	LANOTTE(M.)
Thérapeutique appliquée.....	N...

b) Professeurs à titre personnel:

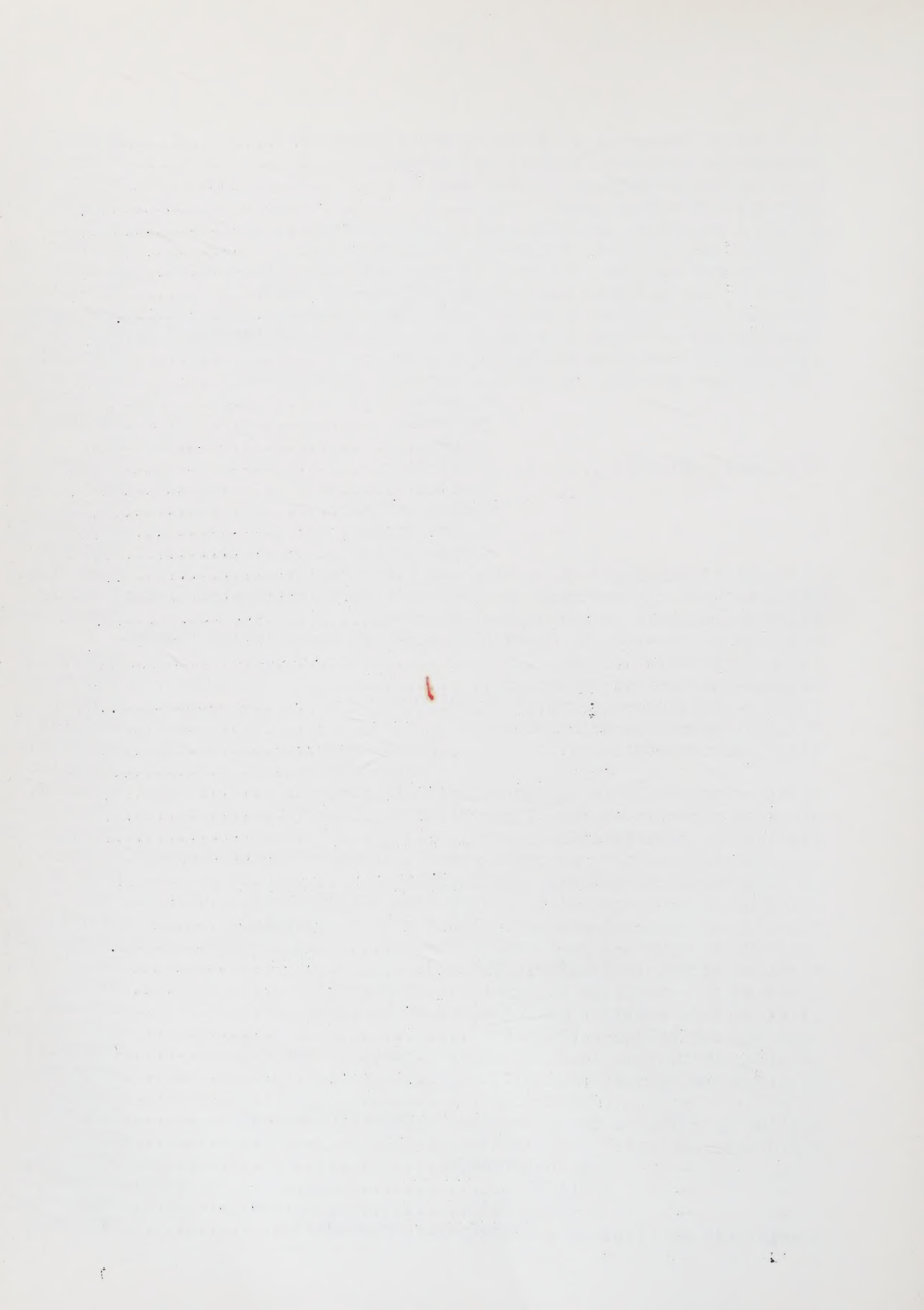
Anatomie.....	CABROL(Ch.)
Anatomie anthropologique.....	OLIVIER(G.)
Anatomie pathologique.....	MEZELOF(Ch.)
Bactériologie.....	BARBIER(F.)
Biochimie médicale.....	DREYFUS(J.-Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE(F.)
Parasitologie.....	LARIVIERE(M.)
Pathologie expérimentale.....	LOEPER(J.)
-	DEJOURS(P.)
Physiologie.....	SCHERRER(J.)
-	KELLERSHOHN(L.)
Physique médicale.....	GOUGEROT(L.)
-	ROUCAYROL(J.-Cl.)
-	TUBIANA(M.)
Radiologie médicale.....	FISCHGOLD(H.)

2^c) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs titulaires:

Clinique carcinologique.....	DENOIX(P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON(H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIE(P.)
- - (Boucicaut).....	LENEGRE(J.)
- Beaujon.....	LORTAT-JACOB(J.L.)
-	BAUMAN(J.)
Cochin.....	LEGER(L.)
Cliniques chirurgicales..... Hôtel-Dieu.....	PATEL(J.)
- Saint-Antoine.....	GOSSET(J.)
- Salpêtrière.....	SICARD(A.)
- Tenon.....	OLIVIER(Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin).....	MERIE-d'AUBIGNE(H.)
- - - (Foch).....	PADOVANI(P.)
- - - (Beaujon).....	CLUCHOIX(J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades).....	FEVRE(M.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire(Broussais).....	DUBOST(Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique(Laennec).....	MATHEY(J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT(F.)
Clinique endocrinologique(Pitié).....	DECOURT(J.)
Clinique de génétique médicale(Enfants-Malades).....	LAMY(M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique(Broca).....	HUGUIER(J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques(Saint-Louis)...	DEGOS(R.)
Clinique des maladies des enfants(Enfants-Malades).....	TURPIN(R.)
Clinique des maladies infectueuses(Claude-Bernard).....	MOLLARET(P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale(Saint-Anne)...	DELAY(J.)
Clinique des maladies d'usang (Broussais).....	BERNARD(J.)
Clinique des maladies du système nerveux(Salpêtrière).....	CASTIGNE(P.)
Bicêtre.....	DEPARIS(M.)
Broussais.....	MILLIEZ(P.)
Cochin.....	N...
Cliniques médicales..... Hôtel-Dieu.....	BARIETY(M.)
Pitié.....	DREYFUS(G.)
Saint-Antoine.....	CONTE(M.)
Saint-Antoine.....	KOURILSKY(R.)
Saint-Antoine.....	BOUDIN(G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie(Bichat).....	DEBRAY(Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale(Enfants-Malades)	MARIE(J.)
Clinique médicale propédeutique(Broussais).....	JUSTIN-BESANCON
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabo-	
liques(Hôtel-Dieu).....	DEROT(M.)
Clinique néphrologique(Necker).....	HAMBURGER(J.)
Clinique de neuro-chirurgie(Pitié).....	DAVID(M.)
Clinique neurologique(Salpêtrière).....	GARCIN(R.)
Cliniques obstétricales..... Baudelocque.....	LACOTTE(M.)
Saint-Antoine.....	BERGER(R.)
Clinique obstétricale et gynécologique(Port-Royal).....	VARANGOT(J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique(Lariboisière).....	AUBRY(M.)
Clinique de pédiatrie(Trousseau).....	NOZZICONACCI(P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture(Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFERT(S.)
Clinique depneumo-phthisiologie(Laennec).....	BROU T(G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile(Salpêtrière).....	MICHAUX(L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE(F.)
Clinique de rhumatologie(Lariboisière).....	DEZE(S. de)
Clinique stomatologique(Salpêtrière).....	DECHAUME(M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale(Vaugirard).....	ROUX(M.)
Clinique thérapeutique médicale(Saint-Antoine).....	LEMAIRE(A.)
Clinique toxicologique(F. Vidal).....	GAULTIER(M.)
Clinique traumatologique et orthopédique(R. Poincaré).....	JUDET(R.)
Clinique urologique(Cochin).....	ABOUIKER(P.)
- - (Necker).....	COUVELAIRE(R.)
Hygiène et clinique de la première enfance(Trousseau).....	LAPLANE(R.)
Sémiologie médicale(A. Chantin).....	DOMART(A.)
- - (Lariboisière).....	BOUVRIEN(Y.)
- - (Pitié).....	RABERT(P.)
- - (Rothschild).....	WOLFROTH(R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales(Broussais).....	POILLEUX(F.)



b) Professeur à titre personnel.

Hématologie.....	ANDRE(R.) BOUSSER(J.)
Hydrologie et climatologie.....	GIBERTON()
Maladies infectieuses.....	BASTIN(R.) AZER D(E.) BOUR(H.) CAROLI(J.) DREYFUS(B.) GROSSIORD(A.) LEBLING() LEUTHY(Cl.) PAYET() PERRULT(M.) SIGUIER(F.) WORMS(R.)
Médecine.....	RICHE(G.) FERRU(J.) LHERITTE(F.) PICHOT() UDURO(R.) POLONOVSKI(Cl.) ROYER(P.)
Néphrologie.....	KREIS(R.) MEYER()
Neuro-chirurgie.....	DELBARRE(F.)
Neurologie.....	
Neuro-psychiatrie.....	
Oto-rhino-Laryngologie.....	
Pédiatrie.....	
Pneumo-Phtisiologie.....	
Rhumatologie.....	

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique....	GOUYOU(Ch.)	Maladies infectieuses....	DUPONT(V.)
Bactériologie.....	CHRISTOL(D.)	Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU(G.)
	CARTIER(P.)	Pédiatrie.....	ROSSIER(A.)
Biochimie médicale.....	GONNARD(P.)	Physique médicale.....	COURSIGET(J.)
	NORDMANN(J.)		GRMY(F.)
Biologie médicale.....	HARTMANN(L.)	Physiologie.....	GIRARD(Fr.)
Chirurgie.....	CERBONNET(G)	Stomatologie.....	CHAPUT(Mme.)
Hématologie.....	BILLET-DES-UIER.		

III- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HUDUROY(P.)
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER(J.)

IV- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD(R.)
Statistique médicale et épidémiologie.....	SCHWARTZ

Secrétaire général de la Faculté.....M. LEM (J.)
 Conseiller administratif.....Mlle. CHATELAIN(G.)
 Conservateur en chef de la bibliothèque
 Conservateur du Musée d'histoire de la
 Médecine.....M. le Docteur HEN(A.)
 Conservateurs.....Mlles DUBREUIL(P.), LURANT(H.),
 LE NOIR(G.)
 Bibliothécaires.....Mmes COMET(J.), FORGET(F.),
 Mlles DUROZAY(M.-F.), ROBERGE(D.)
 Dr SCHILLER(J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
 opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
 donner aucune approbation ni improbation.

À mon maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. VARANGOT.

- Professeur de la Chaire de Clinique Obstétricale
et Gynécologique de la Faculté de Médecine de Paris
- Gynécologue accoucheur des hopitaux

Il nous a accueillis dans son service et nous a permis
l'élaboration de ce travail.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Que ce travail soit un modeste témoignage de notre
profonde admiration.

Monsieur le Pr ofesseur F. LEPAGE.

- Professeur de Clinique Obstétricale à la
Faculté de Médecine de Paris
- Gynécologie Accoucheur des Hopitaux

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J. HUGUIER.

- Professeur à la Chaire de Clinique Chirurgicale
et Gynécologique de l'Hopital BROCA.
- Chirurgien des Hopitaux

Dont l'enseignement nous appris la rigueur et l'exigence
dans la Clinique Gynécologique.

Qu'il trouve l'expression de notre reconnaissance.



A Madame le Docteur · L. CEDARD.

Dont les travaux ont permis l'élaboration de cette thèse.

Nos remerciements pour l'aide qu'elle nous a apporté.

A mon Mari.

A ma Fille.

- P L A N -

- I - INTRODUCTION.
 - II - HISTORIQUE.
 - III - TECHNIQUE DE L'EPREUVE DE STIMULATION
FREINAGE .
 - IV - TECHNIQUE DE DOSAGE ET RESULTATS NORMAUX.
 - V - LES MOYENS THERAPEUTIQUES .
 - VI - CLASSIFICATION DES RESULTATS DE L'EPREUVE
 - VII - EXPOSE DES 50 CAS D'ANOVULATION
 - VIII - INTERPRETATION DES RESULTATS ET DISCUSSION.
 - IX - CONCLUSION.
 - X - BIBLIOGRAPHIE .
-

L'étude clinique des syndromes anovulatoires, accompagnés d'aménorrhée ou spanioménorrhée associés ou non à un hirsutisme, aboutit souvent du fait de l'intérêt des problèmes posés par l'existence d'ovaires micropolykystiques à la question: s'agit-il d'un syndrome de Stein-Leventhal?

Une première étape de l'examen devrait alors permettre de classer la femme stérile dans une des deux catégories: syndrome anovulatoire avec hyperandrogénie ou sans hyperandrogénie. Schématiquement, la découverte d'une hyperandrogénie doit déboucher sur deux attitudes thérapeutiques différentes, selon qu'il s'agit d'une hyperandrogénie surrénale qui bénéficierait d'un traitement prolongé par les corticoides, ou d'un syndrome d'hyperandrogénie ovarienne pouvant alors se rapprocher plus ou moins de la description clinique de Stein-Leventhal, dont le traitement classique spécifique est la résection ovarienne.

Mais il est bien connu que la recherche apparemment schématique d'un diagnostic étiologique va se heurter à des difficultés importantes, du fait du caractère mouvant et des frontières mal définies des syndromes rassemblés sous le nom "d'hyperandrogénie ovarienne", de "dystrophie micropolykystique des ovaires", soit assimilés dans leurs variétés à un syndrome de Stein-Leventhal, dit "ausens large", soit au contraire opposés à un "Stein pur" se référant

à une description clinique restrictive.

On devra alors s'adresser à des critères biologiques dont il est coutume d'attendre sinon une plus grande précision du moins une classification plus schématique. Les dosages urinaires dits "de base" donnent une image instantanée de la sécrétion des 17 cétostéroïdes d'origine surrénale et ovarienne, et on peut préférer une étude dynamique de la sécrétion ovarienne par l'épreuve de stimulation de l'ovaire par les gonadotrophines chorioniques sous freinage surrénal par la dexaméthazone.

Les résultats de l'épreuve de stimulation freinage permettraient alors de classer une hyperandrogénie éventuelle dans une des deux catégories: surrénale, et il est alors logique d'attendre la guérison des symptômes par le traitement par les corticoides; ovarienne, et on s'adressera alors à la résection ovarienne.

Nous nous sommes proposés de rechercher par l'étude de 50 cas de syndromes anovulatoires si, outre son intérêt théorique de donner une unité aux syndromes cliniquement polymorphes d'hyperandrogénie ovarienne, l'épreuve orientait plus justement le traitement, et si la guérison était plus fréquente lorsque l'attitude thérapeutique tenait davantage compte des signes biologiques que des signes cliniques.

Cette recherche nous a semblé justifié du fait que la bonne conduite de l'épreuve nécessite une hospitalisation, car trop fréquemment les dosages sont ininterprétables soit par erreur dans le

Prélèvement des urines, soit par prise incorrecte des comprimés de corticoides lorsque la femme n'est pas sous surveillance.

Il nous serait alors plus facile d'imposer cette contrainte aux femmes aménorrhéiques, si l'épreuve permettait d'adopter d'emblée une attitude chirurgicale avec plus de certitude de réussite ou bien de prolonger ou augmenter un traitement corticoides avec plus de persévérance.

Soixante deux observations ont été dépouillées
afin de réaliser cette étude, toutes les malades avaient eu une épreuve de stimulation freinage dans le service.

- Cinquante cas ont été retenus comme utilisables
 c'est à dire que les malades ont pu être revues après traitement dans un délai d'au moins six mois. Douze dossiers ont été jugés trop incomplets, les malades n'étant pas revenues ou le recul jugé insuffisant pour apprécier les résultats thérapeutiques
- Toutes les malades qui ont bénéficié de l'épreuve présentaient un syndrome anovulatoire ou des ovulations épisodiques,
 les critères d'ovulation étant
 - . Le décalage thermique
 - . l'existence d'une glaire limpide, abondante et filante.

- Tous ces cas avaient en commun l'aspect de la courbe thermique soit monophasique soit anarchique et ininterprétable.
 - Les signes fonctionnels qui ont déterminé les malades à consulter pouvaient être:
 - . une aménorrhée primaire ou secondaire ou une spanioménorrhée, mais aussi parfois de simples irrégularités menstruelles.
 - . une stérilité primaire ou secondaire . Ces signes pouvant se compléter ou non d'un hirsutisme, voir de signes de virilisme.
-

HISTORIQUE

Les différents auteurs faisant état de résultats favorables à la résection ovarienne dans le traitement des syndromes anovulatoires insistent tous sur la nécessité d'une bonne sélection des malades avant d'entreprendre ce traitement.

— La première étape clinique va rassembler les éléments du syndrome de Stein-Leventhal parmi les aménorrhées et spanionénorrhées.

Les autres cas ne devant pas par principe être guéris par la résection cunéiforme. La référence à une description princeps, bien que logique, est difficile.

La première communication de Stein-Leventhal en 1935 décrit seulement l'association inhabituelle de deux symptômes : aménorrhées et "classique dégénérescence des ovaires". Les auteurs observant chez quelques malades une nette tendance à la masculinisation.

L'unité est alors donnée à ce groupe d'observations par le succès de la résection du parenchyme ovarien qui établit les cycles menstruels après échec du traitement hormonal.

— Entre 1935 et 1940, les auteurs enrichissent leur description de l'obésité et de la stérilité. Ce n'est qu'en 1949 que Higgs mentionne pour la première fois le "syndrome de Stein-Leventhal" au cours d'un congrès aux U.S.A.

De nombreuses publications paraissent en France depuis 1950 tendant d'établir une définition du syndrome. Pour Netter en 1957, la définition clinique est précise, mais en 1963 il parlera d'une véritable maladie congénitale et il supprime le critère thérapeutique, les symptômes peuvent être alors encore plus mouvants.

Pour les auteurs anglo-saxons nous verrons que l'ensemble des critères cliniques ne constituant pas une définition et la majorité se réfèrent au résultat de la résection cunéiforme. L'interprétation de leurs résultats est d'ailleurs compliquée par l'emploi comme équivalent de Stein de termes tels que "maladie polykystique des ovaires", "ovaires micropolykystiques", "hyperandrogénie ovarienne". De plus intervient la notion d'ovarite sclérokystique qui peut s'opposer au Stein (Netter) mais aussi y être reliée par une multiplicité de formes de transition.

- - - - -

CRITERES CLINIQUES PERMETTANT DE QUALIFIER UN SYNDROME
ANOVLATOIRE DE SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL.

Plus de trente ans après sa première publication I.F. STEIN définit le syndrome qui porte son nom par les critères cliniques suivants:

- Anovulation secondaire.
 - Stérilité.
 - Développement bilatéral d'ovaires polikystiques
- qui sont des signes constants et permettent le

diagnostic.

- L'hirsutisme apparaît dans la moitié des cas.
- L'utérus et les seins sont atrophiés dans 75 des cas.
- L'auteur attribue beaucoup d'importance à la gynécographie permettant de voir l'hypertrophie des ovaires.

Enfin le traitement par la cortisone n'a jamais donné aucun résultat, par contre le traitement chirurgical de l'aménorrhée et la stérilité donne des résultats constants et définitifs.

I - Parmi les auteurs français. Netter, Musset et Coll tiennent le syndrome de Stein pour une maladie cliniquement originale et reconnaissable aisément lorsqu'elle est typique, mais ses frontières en revanche sont extrêmement floues: "d'un côté elle cotoie certains types mineurs de dysgénésie de la gonade, de l'autre la classique et banale dystrophie sclérokystique de l'ovaire."

Pour ces auteurs les formes dégradées peuvent être reliées au syndrome par des signes biologiques caractéristiques.

. Netter se réfère à une description princeps de Stein-Leventhal comprenant:

- 1- Aménorrhées.
- 2- Ovaires augmentés de volume avec cortex hypertrophié porteur de nombreux follicules kystiques.
- 3- Hypotrophie mammaire.
- 4-Hirsutisme.

Il définit les critères cliniques "nécessaires à une étude biologique correcte de la maladie de Stein-Leventhal":

- I- Oligoménorrhée. Celle-ci doit être extrême, les règles paraissent quatre ou cinq fois par an ou même deux fois
elle doit être augmentée progressivement; enfin elle est indépendante de tout facteur psychologique.
- 2- La stérilité. Elle est quasi constante, elle est presque primaire.
- 3- L'aspect des ovaires. L'examen clinique physique les révèle toujours hypertrophiés, durs, lisses, indolores, de volume constant au cours du cycle. La coelioscopie les révèle entourés d'une capsule pâle unie, brillante. L'auteur ajoute à ces caractères cliniques un signe biologique: l'insuffisance lutéale. Enfin l'obésité et l'hirsutisme ne font pas partie de la définition.

Pour Decourt, Jayle, Mauvais - Jarvis, la fréquence de virilisme pileux apparaît plus à l'endocrinologue qu'au gynécologue, bien que l'ensemble anatomoclinique décrit par Netter puisse exister indépendamment de toute hypertrichose.

II - Pour les auteurs anglo-saxons. Le syndrome de Stein n'apparaît pas avec une telle netteté clinique.

Pour Mahesh, Greenblatt et Coll, "Toute femme adulte présentant des troubles menstruels dus ou un défaut d'ovulation devrait être considérée comme suspecte à ce point de vue".

Certes, l'aménorrhée secondaire et la stérilité sont fréquemment

les premiers troubles dont la malade se plaint,, en règle on trouve différents degrés d'hirsutisme. En fait les seuls critères diagnostiques apparaissent à cet auteur: "la présence de gros ovaires polikystiques et l'induction de cycles menstruels réguliers, ovulatoires à la suite d'une résection cunéiforme adéquate".

Shearman et Cox insistent sur la difficulté de sélectionner les malades devant bénéficier d'une résection cunéiforme, car les symptômes ne sont pas particuliers à la maladie; l'hyperfonctionnement surrénalien est fréquemment associé au syndrome de Stein, aucun critère clinique ne permet de choisir entre traitement chirurgical ou corticoïde.

Ils considèrent, de même que André Lanthier, Pesonen et coll., comme seul critère du syndrome, le succès de la résection cunéiforme sur le rétablissement des cycles.

Joseph W. Goldzieher et Alxelrod, cherchent une unité de syndrome clinique à 1097 cas d'ovaires polikystiques. Ils rassemblent: obésité, hirsutisme, hémorragies fonctionnelles, aménorrhées,, stérilité, mais concluent que seuls hirsutisme aménorrhées et stérilité se retrouvent dans 50% des cas. D'autre part, l'hirsutisme et stérilité se retrouvent chez les femmes ayant des ovaires normaux.

Quant aux résultats de la résection cunéiforme, ceux ci ont constaté, selon les auteurs, des résultats divergents de 80% à 6% de cycles rétablis, de 89% à 16% de grossesse.

D.W.T. Robert et H. Hoines font preuve du même scepticisme quand à l'unité clinique d'un syndrome et préfèrent parler de maladie polykystique des ovaires en considérant que nous en voyons les différents stades d'évolution. Même le succès de la résection ovarienne n'est pas un critère diagnostique, les ovaires normaux ou augmenté de volume ont fourni les mêmes succès thérapeutiques. En fait, la résection cunéiforme n'est pas une preuve diagnostique, mais doit être utilisée comme pouvant permettre certains succès thérapeutiques chez les femmes qui n'ovulent pas et ont de gros ovaires palpables.

De même Taymor, Clarks et Sturges ont tenté de rassembler les cas de traitement d'ovaires polykystiques par la résection cunéiforme pour déterminer les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés; leurs conclusions sont les mêmes.

Steamlar enfin laisse au syndrome de Stein son individualité clinique, mais le considère comme une rareté chez les femmes qui présentent des troubles de la fonction ovarienne. Il propose trois méthodes thérapeutiques aux femmes présentant des ovaires polykystiques: résection ovarienne, gonadotrophines (surtout pour traiter la stérilité) et administration de glucocorticoides qu'il réserve aux malades présentant un hirsutisme. Le nombre de résultats favorables de la résection cunéiforme (46%) dépasse largement dans le groupe de malades étudiées, le nombre de cas considérés comme des Stein typiques (1,3% d'entre elles).

CRITERES BIOLOGIQUES DU SYNDROME DE STEIN

Va t-on retrouver une certaine unité dans la définition biologique de la maladie?

Les dosages pratiques sous le nom de "dosages hormonaux" portent en fait sur un groupe chimique de métabolites dérivant de l'hormone sécrétée.

- La progestérone est catabolisée pratiquement totalement en prégnandiol.
- Les oestrogènes, en partie seulement, en oestrone oestradiol et oestriol.
- Pour les androgènes le problème est plus complexe car les 17 cétostéroïdes urinaires sont des métabolites à la fois des androgènes surréniaux et ovariens et des corticoides.

Dans certains cas il faudra recourir aux méthodes de fractionnement

- des oestrogènes totaux en oestrone oestradiol et oestriol
- du complexe prégnandiol en prégnandiol et prégnanetriol
- des 17 cétostéroïdes par chromatographie et dosage de la déhydroépiandrosterone

A - Valeur des dosages hormonaux en phase lutéale selon les différents auteurs.

I) Prégnandiol. Le taux de prégnandiol est variable dans les syndromes de l'ovaire polykystique. Il peut être normal lorsque se produit une ovulation épisodique; bas, il reflète l'insuffisance lutéale des syndromes anovulatoires.

Pour Jayle, Netter, Mauvais — Jarvis , l'insuffisance fait partie de la définition du Stein-Leventhal; le taux de pré gnandiol est bas, voir est nul. Par contre pour Mahesh, Greenblatt, le taux de prégnandiol peut être normal ainsi que pour Shearman, Cox, A. Lanthier et Goldzieher où il est à des taux comparables à une phase proliférative normale.

II) Oestrogènes. Pour Netter, Mauvais, Jarvis, Greenblatt et Coll, il existe une hypo-oestrogénie de base dans le syndrome de Stein. Pour David Roberts elle n'est pas spécifique à la maladie. Jayle dose oestone et oestradiol ensemble car sujets à des variations parallèles; oestriol d'autre part. Les valeurs sont variables car la transformation polykystique des ovaires peut s'exprimer par une insuffisance ou une hyperactivité portant sur l'une des trois catégories d'hormones stéroïdes. L'augmentation relative du taux d'oestriol n'a pas été confirmée par ses plus récents travaux.

III) Dosages de I7 cétostéroïdes. Ces dosages vont ils permettent parmi les syndromes anovulatoires d'individualiser les ovaires microlopykystiques producteurs d'androgène? Goldzieher et Greenblatt ont relevé 338 cas étudiés dans la littérature; 23% comprenaient des I7 cétostéroïdes élevés. Dans ses cas personnels il en note 45%

pour lui ces dosages montrent la surproduction de I7 cétostéroïdes, mais ne préjugent pas de leur origine, car la D H A , d'origine surrénale, la testostérone et l'androsténédione, d'origine à la fois ovarienne et surrénale, sont tous trois métabolisés en I7 cétostéroïdes. Mahesh et Greenblatt trouvent des valeurs élevées dans tous les cas qu'ils rapportent. Pour Netter les I7 cétostéroïdes de base sont normaux dans le Stein. Pour Jayle, Beaulieu , Mauvais et Jarvis ce taux se situe le plus souvent entre 10 et 15 mg, dépassant rarement 15mg; ceci témoignant alors d'une composante surrénalienne. D'autre part, le fractionnement des I7 cétostéroïdes montre un taux d'androstérone et étiocholanolone statistiquement plus élevé dans les syndromes anovulatoires ou les aménorrhées. Mais les auteurs se gardent d'y attribuer une valeur diagnostique suffisante de l'hyperandrogénie d'origine ovarienne.

Mahaux, Nagel par contre attribuent plus de valeur à l'élévation de la fraction A+E de base dans les hyperandrogénies gonadiques. De même Shcarman et A. Lanthier trouvent des valeurs élevées parfois plus de 20mg; ainsi que Pésonen et Coll;

Celui-ci distingue deux types d'hyperandrogénie:

Type I Avec fraction A+E supérieure à I, d'origine ovarienne.

Type II Avec fraction A+E inférieure à I, serait d'origine surrénale.

Par contre Varangot, dans l'étude de 26 cas d'anovulation avec

ou sans hirsutisme ne trouve pas de variations significatives de la D H A ou de la fraction A+E pouvant préjuger de l'origine ovarienne ou surrénale des troubles. Demême Lipsett et Ritter, ainsi que Genzell ne trouvent aucune corrélation entre les syndromes cliniques hirsutisme et pathologie ovarienne d'une part et taux de I7 céto-stéroïdes d'autre part.

B - Devant l'incertitude des données fournies par les dosages biologique de base, les auteurs ont tenté:

- d'une part d'isoler la sécrétion ovarienne en supprimant l'activité de la surrénale.
- d'autre part de stimuler isolément l'une et l'autre de ces glandes endocrines et mesurer l'augmentation du taux des métabolites urinaires de chacune.

I - Les effets de l'administration de cortisone sur la sécrétion surrénale ont été étudiés en 1951 par Wilkins dans les hyperplasies congénitales de la surrénale. Ces travaux ont été à l'origine des traitements par les dérivés cortisoniques. Puis Greenblatt en 1951 étudie ses effets sur l'ovulation et obtient des résultats thérapeutiques; puis Jones , Coll et Metter en 1955.

II - Du point de vue diagnostic, Jayle, Decourt, Mauvais Jarvis en 1958, mettent au point une épreuve de stimulation de la surrénale par l' A C T H et freinage par la cortisone dans l'étude des hypercortismes. Le dosage de la D H A avant et

après A C T H met en évidence une anomalie qui n'apparaît pas à la seule détermination des I7 Cétostéroïdes (et apparaît symptomatique de l'hyperplasie virilisante acquise).

Ultérieurement ces auteurs vont fixer les modalités de l'épreuve de freinage par la dexaméthazone : les doses nécessaires étant de 10mg par jour pour obtenir un freinage de la fonction métabolique. 15mg par jour pour la fonction ovarienne, la durée étant de 5 jours d'épreuve, car au-delà la quantité résiduelle de I7 cétostéroïdes et de I7 OH demeure inchangée.

Le schéma de l'épreuve est donc l'administration de 3mg de D X M pendant 5 jours, elle est utilisée dans le diagnostic des différentes formes d'hypercorticisme et des virilismes pilaires.

Puis Jayle, Mauvais, Jarvis, Beaulieu, Scholler et Metay vont tenter d'utiliser cette épreuve combinée à la stimulation par A C T H pour le diagnostic des virilismes ovariens, et fixent les conditions permettant de conclure à l'origine ovarienne d'un virilisme.

- I7 cétostéroïdes totaux normaux plus petits que 15mg
- D H A normale plus petit que 2mg.
- Réponse normale à la stimulation par A C T H .

Au 5ème jour du freinage, I7 cétostéroïdes résiduels de 2,5mg à 8mg (25 à 80% du taux initial). Résidu portant principalement sur la fraction androstérone et étiocholanolone. Enfin augmentation des phénolstéroïdes en valeur absolue et portant surtout sur la fraction oestriol.

En 1962, Varangot et Coll appliquant l'épreuve de stimulation par A C T H , freinage par la D M X à un groupe de malades présentant un syndrome anovulatoire avec ou sans hirsutisme, trouvent effectivement des résultats leur permettant de déceler ou non une responsabilité de la surrénale dans les anomalies constatées; par contre l'épreuve ne leur a pas permis de prévoir biologiquement les résultats du traitement par les corticoides ou la thérapeutique chirurgicale.

III - Ces épreuves dynamiques vont être complétées par l'introduction de la stimulation par les gonadotrophines.

Les effets ovariens macroscopiques et cliniques des hormones gonadotropes sont décrits par Steamler en 1958, et d'autres auteurs signalent l'augmentation de volume des ovaires polykystiques et la rupture intrapéritonéale de kystes ovariens; mais il s'agit de gonadotrophines sériques. En 1956, Jayle, Guegen, Vallin et Veyrin-Forrer administrent des gonadotrophines chorioniques en phase lutéale et dosent les stéroïdes urinaires; ils constatent une augmentation des phénolstéroïdes comparable à celle que l'on trouve au cours des deux premiers mois de la grossesse et parfois une augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires. Ce dernier fait est décrit par Netter et confirmé par Segaloff. Mais cette élévation des 17 cétostéroïdes pouvait être le fait d'une sécrétion surrénale; aussi Jayle et Coll vont-ils associer le freinage par la D X M à la stimulation ovarienne. Cette épreuve que les auteurs modifient légèrement ultérieurement a acquis sa forme définitive dans l'épreuve

dite "de 6 jours".

Pour que cette épreuve soit valable, l'auteur insiste sur les conditions rigoureuses dans lesquelles elle doit être faite:

- 1°) L'épreuve doit commencer le 3ème jour après le décalage de la température au dessus de 37°
- 2°) Les urines sont recueillies la veille de l'épreuve et les 24h. suivant l'épreuve.
- 3°) Le taux de créatinine doit être voisin dans les deux échantillons urinaires.
- 4°) Le taux des chromogènes de Porter et Silber doit être inférieur à 1mg dans le 2ème échantillon urinaire; cela permet de contrôler que la malade a absorbé la dose requise de D M X .

On administre d'une part la D M X à la dose de 5mg par jour pendant les six jours de l'épreuve.

D'autre part les H C G à la dose de 5000unités en injection intramusculaire les 1er, 3ème et 5ème jours de l'épreuve.

Les dosages pratiqués sont:

-avant épreuve: 17 cétostéroïdes
corticostéroïdes

et si les 17 cétostéroïdes sont supérieures à 15mg on dose la D H A . La fraction androstérone et étiocholanolone;
17 O H C S et éventuellement prégnanetriol

-les 24 heures suivant l'épreuve:

. Prénandiol

- . Prénanetriol.
- . Fraction oestrone - oestradiol.
- . Oestriol.
- . Fraction androstérone - étiocholanolone.

Utilisée dans ces conditions cette épreuve réalise une exploration des trois fonctions endocrinienne de l'ovaire.

- a) fonction progestative par le taux de prégnanetriol. et de prégnanetriol.
- b) fonction oestrogène par les taux de la fraction oestrone+ oestradiol(O1+O2) et oestriol(O3).
- c) fonction androgène par le taux résiduel de la fonction androstérone+étiocholanolone.

En 1962, Jayle, Scholler, Mauvais - Jarvis étudiant particulièrement le "troisième compartiment hormonal" de l'ovaire vont appliquer l'épreuve au diagnostic des virilismes ovariens. La fonction androgène des ovaires normaux mesurables par la fraction A+E est identique en phase hypo et hyperthermique; dans le virilisme la fonction androgène augmenterait par les H C G . Par contre l'oestriol ne serait pas plus élevé que (O1 + O2). Enfin on constaterait une augmentation relative de I7 O H progestérone se traduisant par une augmentation du prégnanetriol.

D'après différents types de réponses à l'épreuve de stimulation freinage, Jayle établit une classification des aménorrhées et, d'autre part des différents types de virilismes ovarien. L'épreuve per-

met alors de définir l'hyperthécose virilisante, le Stein-Leventhal n'en constituant qu'une forme anatomique. Celle-ci est caractérisée par une augmentation du taux résiduel de la fraction androstérone+étiocholanolone qui atteint ou dépasse 2,5mg le sixième jours de l'épreuve alors que le taux de corticostéroïdes descend au-dessous de 1mg. Ce critère biochimique peut être complété dans les cas douteux par une autre épreuve :

L'épreuve des 8 jours. La D X M est administrée pendant 8 jours consécutifs à la dose quotidienne de 2,5mg. ON injecte 5000 unités de H C G les 5, 7 et 8èmes jours. Les dosages sont pratiqués avant l'épreuve, le 5 et le 8èmes jour de celle-ci. On constate chez les femmes atteintes d'hyperandrogénie ovarienne, une augmentation de la fraction résiduelle d'androstérone et étiocholanolone aux environs de 3mg. Cette augmentation n'est pas constant mais alors l'auteur attribue une valeur fondamentale au troisième dosage, l'augmentation de la fraction A+E. Sous H C G , le taux double entre le 5ème et le 8ème jour.

A l'aide de cette épreuve, au cours de leurs très nombreux travaux ultérieurs, les auteurs vont tenter de donner une unité biologique à certains syndromes fonctionnels ovariens.

D'après les différentes réponses à l'épreuve, Jayle, en 1963, classe les ovaires en :

corps jaune normal

castration ménopause

insuffisance lutéale

réponse hyperplasique

Les oestrogènes et androgènes sont alors le témoin d'une transformation polykystique des ovaires qui peut être le prélude à une hyperthécose virilisante.

- - - - -

ETUDE DES AMENORRHEES

Les aménorrhées avec hyperandrogénies ne seraient pas nécessairement virilisantes. L'augmentation de l'androstérone et étioccholone étant pathologique mais ne permettant pas d'affirmer le pouvoir virilisant des androgènes de l'ovaire

En 1965, Jayle et Mauvais-Jarvis tentent de limiter l'ovaire micropolykystique à un ensemble hormonal où domine l'insuffisance lutéale et une production excessive d'androgènes par l'ovaire. En l'absence de virilisme, le diagnostic de l'hyperandrogénie se faisant sur l'épreuve de stimulation freinage. Le concept de l'ovaire micropolykystique serait alors "caractérisé surtout par une réceptivité anormale du tissu ovarien aux gonadotrophines" mais "les anomalies du Stein dépassent le cadre de la maladie".

Beaulieu fait le point sur les difficultés d'interprétation des mesures des androgènes (testostérone plasmatique et urinaire, sulfate de D H A , 17 cétostéroïdes et fractionnement en A+E, androstyène-dione et 5 β androstanedione).

Quelles places y ont les épreuves dynamiques?

- Les tumeurs ne répondent pas aux excitations.
- L'A C T H augmente la sécrétion des androgènes
ovariens
- Les corticoides freinent les surrénales
- La testostérone,
- Les oestrogènes et la progestérone freinent les ovaires
- Difficultés d'interprétation des dosages la récepti-
vité des tissus.
- Valeur: les épreuves définissent mieux le lieu de
l'hyperproduction des androgènes que leur nature.

Enfin Engler (thèse 1965), reprenant la définition de l'hyperandrogénie ovarienne d'après les travaux de Jayle, classe ces hyperandrogénies en 9 catégories d'après les variations du prégnandioli et des oestrogènes. L'hyperandrogénie ovarienne serait indépendante de la capacité de production des oestrogènes par les ovaires, telle qu'elle est révélée par l'épreuve de la D X H + H C G .

Ses conclusions sont que:

- le diagnostic de surproduction des androgènes par l'ovaire ne peut être fait que par l'épreuve dynamique.
- plusieurs étapes existent dans la dégénérescence hyperandrogénique des ovaires, depuis l'hyperandrogénie isolée jusqu'à l'aménorrhée avec réponse dynamique identique au testicule.
- l'épreuve dynamique apporte une unité biologique au Stein-leventhal. Il existe une individualité de la fonction androgène de l'ovaire. Il existe une relation entre la corticosurrénale

et l'ovaire dans la détermination de l'hyperandrogénie.

Malheureusement les divergences d'opinion importantes dans l'estimation des dosages de base dans les syndromes d'ovaires micropolykystiques, vont se retrouver au sujet des modalités et des résultats de l'épreuve dynamique par H C G .

—Netter utilise l'épreuve dans le diagnostic des aménorrhées; les résultats dépendant alors pour lui plus de la profondeur de l'aménorrhée que de son origine. Par contre elle prend toute sa valeur dans le diagnostic de Stein-Leventhal et d'après des résultats il pose l'indication thérapeutique à la résection cunéiforme.

—Mahesh et Greenblatt, pour qui la biologie reste le seul critère valable dans le syndrome de Stein ont des résultats concordant de l'épreuve de freinage (taux résiduel d'andostérone et étiocholanolone aux environs de 3mg; mais aussi, taux élevé de D H A). Ils ont réalisé dans un certain nombre de cas une stimulation par F S H sous freinage, et n'ont pas constaté dans un certain nombre de cas une élévation marquée des 17 cétostéroïdes.

L'épreuve la plus significative leur semble: le freinage simple par la D X M qui montre les tétra O H corticostéroïdes et les II O H corticostéroïdes (d'origine surrénale) complètement supprimés, les II désoxy 17 cétostéroïdes (d'origine ovarienne) élevés.

L'interaction éventuelle du freinage ovarien par les corticostéroïdes et d'une stimulation par les H C G ne leur a pas fait retenir l'épreuve comme valable.

—Pour Lanthier, aucune épreuve dynamique n'est valable les I7 céstostéroïdes d'origine ovarienne et surrénale sont tous excrétés sous forme d'androstérone et étiocholanolone et surtout de D H A . Les résultats du freinage sont équivoques et non utiles au diagnostic; quant à la stimulation, elle est intéressante, mais fait défaut dans les cas difficiles où on devrait l'utiliser en clinique.

—Coldzieher critique encore plus sévèrement cette épreuve car il en conteste les bases théoriques; pour lui, l'interprétation de Jayle est basée sur deux affirmations qu'il réfute catégoriquement: d'une part les corticoïdes auraient une action sur la surrénale, mais pas sur les ovaires, d'autre part les gonadotrophines n'auraient pas d'effet sur la surrénale.

Il se reporte à une expérience clinique de Perloff et Jacobsohn qui étudiaient l'action des gonadotrophines chez une patiente avant et après ovariectomie, et, alors que la surrénale était freinée par la DX M, l'administration de gonadotrophine produisit une remontée des I7 céstostéroïdes avant et après ovariectomie.

—Shearman et Cox enfin utilisent la stimulation par H C G et constatent une augmentation des oestrogènes, mais portent leurs efforts sur les dosages de composés qui seraient spécifiques de la maladie de Stein-Leventhal comme leprégnanetriolone, ou augmentés spécifiquement comme le 15 prégnénetriol.

TECHNIQUE DE L'ÉPREUVE DE STIMULATION FREINAGE

Nous avons conduit l'exploration dynamique de l'ovaire selon la méthode de Jayle

- Dans la majorité des cas nous avons utilisé l'épreuve "longue" de 8 jours:

La dexaméthazone est administrée pendant 8 jours consécutifs à la dose de 3mg. On pratique le 6ème, 7ème et 8ème jours une injection de gonadotrophines chorioniques à la dose de 5000 u.i.

Les dosages sont pratiqués sur les urines du 5ème jour de freinage et sur celle du 8ème jour, soit après 3 jours de stimulation.

- Dans un petit nombre de cas (II cas), nous avons pratiqué l'épreuve "courte" de 6 jours. On administre les gonadotrophines les 1er, 3ème et 5ème jours de l'épreuve. Les urines sont recueillies avant l'épreuve et au 6ème jour.

TECHNIQUES DE DOSAGE ET RESULTATS NORMAUX DE L'EPREUVE

Dans chacun des échantillons ont été pratiqués les dosages suivants.

I - Dosages des I7 céstostéroïdes urinaires neutres totaux:

microméthode de Vestergaard (1951)

- valeur normale de base: 5 à 12mg.

- sous freinagemoins de mg

Ces chiffres restent inférieurs à 5 mg sous H C G .

II - Dosage de D H A : technique de Malassis(1957)

- valeur normale : 0,5 à 1,8 mg par 24h.

ou bien 10% des I7 céstostéroïdes totaux

- valeur sous freinage : inférieure à 0,5mg, n'augmentant

pas sous H C G .

III - Dosage des I7 O H corticostéroïdes: technique de Gleen et Nelson (1955)

- valeur normale: 2 à 5mg

- ce dosage permet de vérifier l'efficacité du freinage de la cortico-surrénale : moins de 2mg de I7 OH cortico-
stéroïdes, non modifié par H C G .

IV - Dosage de prégnandiol :technique de Hubert et de Watteville (1947)

En phase lutéale: taux de 1 à 5mg.

En phase folliculaire: moins de 1mg

V - Dosages des oestrogènes/ technique de Cedard (1965)

dosage fluorométrique des oestrogènes totaux.

- valeur normale en phase folliculaire: 10 à 20microgrammes par 24 Heures.
- valeur normale en phase lutéale : 20 à 40 microgrammes.

séparation en trois fractions par chromatographie

On considère le rapport oestriol/oestrone+oestradiol:

- . comme voisin de 1 en phase folliculaire.
- . comme compris entre 1 et 2 en phase lutéale.

Chez la femme normale les valeurs de prégrandiol et d'oestrogènes non modifiées sous freinage, dexaméthazone sont, après administration de H C G ,double de celles trouvées en phase lutéale témoin.

LES MOYENS THERAPEUTIQUES

- - - - -

I°) Traitement médical.

Soit traitement par corticoides: nous avons alors utilisé en règle la dexaméthazone à la dose de 5mg par jour. Parfois 10 ou 15mg en diminuant les doses après trois ou six mois de traitement.

Soit opothérapie complémentaire ou substitutive.

Parfois quelques malades ont pu bénéficier du traitement par chlomiphène ou pergonal. Nous n'envisageons dans ce cas que les indications thérapeutiques, les résultats étant trop partiels pour juger de l'efficacité du traitement.

II°) Traitement chirurgical.

La Résection ovarienne est faite selon une technique qui est toujours la même: ablation en quartier d'orange d'un quart ou un tiers du parenchyme ovarien; suivie de suture par points séparés en U et par un surjet de catgut.

III°) Enfin dans un nombre de cas non négligeable, les résultats des explorations, et souvent, l'effet même de l'épreuve de stimulation freinage nous a déterminé à l'abstention thérapeutique.

Le choix du traitement a rarement pu être fait en s'appuyant sur un diagnostic de certitude: il s'agit en effet plutôt de corriger des

troubles fonctionnels souvent diversement associés, ou en tout cas d'obtenir des cycles ovulatoires, que de guérir une ou des maladies encore " la recherche de leur définition" Il a été orienté essentiellement par, outre les données toujours pauvres, de l'examen clinique,

- l'aspect des ovaires en coelioscopie.
- l'existence ou non d'un virilisme constaté cliniquement.
- le résultat des dosages biologiques, essentiellement dosage de F S H et épreuve de stimulation freinage.

La résection cunéiforme a été adoptée comme une méthode pouvant donner des résultats immédiats et définitifs. Si parfois l'indication en était posée, mais l'exécution reportée à une date ultérieure, c'était pour tenir compte de circonstances sociales ou psychologiques (et de, autres traitements en cours) qui contre-indiquaient une intervention chirurgicale.

L'appréciation des résultats du traitement s'est faite sur l'existence de règles régulières dans les mois qui l'ont suivi, avec décalage thermique, et l'existence d'une glaire filante au 14ème jour (qui n'a pu être observée dans tous les cas); et dans les cas de stérilité, la survenue d'une grossesse, toute autre cause de stérilité ayant été éliminée auparavant.

CLASSIFICATION DES RESULTATS DE L'EPREUVE.

-
nombre
de cas

GROUPE I	Hyperandrogénie ovarienne "type Stein"	16
GROUPE 2	Hyperandrogénie surrénale	5
GROUPE 3	-Type I H.A. résiduelle	9
	-Type II Absence de réponse ovarienne.....	6
	-Type III Ininterprétable	7
GROUPE 4	Réponse normale	7
Total des cas		50

CLASSIFICATION DES RESULTATS DE L'EPREUVE.

Nous avons tenté d'établir une relation entre les résultats des dosages biologiques (considérés au cours de l'exploration et du traitement au même titre qu'un ou plusieurs signes cliniques), et les résultats thérapeutiques des différentes méthodes.

Pour cela, nous avons classé les différents cas uniquement selon les résultats des dosages, sans tenir compte des signes cliniques ou paracliniques pouvant plaider en faveur de telle ou telle catégorie biologique.

Une première classification des résultats permet de distinguer:

UN GROUPE N°1 : excrétion élevée de métabolites des androgènes

(I7 cétostéroïdes urinaires). L'épreuve permettant d'évoquer une origine ovarienne des I7 cétostéroïdes, groupe que nous avons qualifié à l'occasion du terme imprécis de hyperandrogénie ovarienne "type Stein".

UN GROUPE N°2 : excrétion élevée de I7 cétostéroïdes urinaires

avec D H A élevée pouvant évoquer une origine surrénalienne

UN GROUPE N°3 : où l'épreuve de stimulation n'a permis aucune

de ces deux conclusions.

Mais il s'est révélé que ce 3ème groupe, loin d'être homogène, pouvait donner quelques indications permettant une orientation thérapeutique et nous l'avons subdivisé en trois sous-groupes.

type I. Syndrome d'hyperandrogénie résiduelle sous freinage
mais sans les caractéristiques de la réponse de
l'ovaire de Stein aux gonadotrophines.

type II. Absence de réponse ovarienne à la stimulation

type III. Enfin un certain nombre de résultats, bien que
recueillis dans d'aussi bonnes conditions tech-
niques, ne permettent aucune conclusion.

Il s'est avéré enfin nécessaire d'adjoindre à cette clas-
sification, déjà un peu complexe, un certain
nombre, non négligeable, d'épreuves qui se sont
révélées strictement normales bien que l'indi-
cation en ait été posée correctement, nous les
avons rassemblées dans un 4ème groupe.

GROUPE N°I HYPERANFROGENIE "Type Stein"

THU.	6,1	5,1	6,1	0,14	-	nul
LAN.	7,9	4,9		0,93		nul
LAF.	8,7	5,2	5,1	0,4		
LIN.	5,8	5,1	5,8	0,6		
DEL.	4,3	3,1	5,4	0,19	0,33	nul
SOU.	5,2	2,3	6,3	nul	nul	0,26
SEN.	11,2	7,4	3,3	1,5	0,43	nul
CRO.	6,6	3,2	4,8	0,2	0,004	nul
DAN.	13,5	5,3	7,2	2,5	nul	nul
LAI.	14,2	4,6	4,6	1,57		
COU.	22,4	19,1	15,6	2,5		0,38
BEN.	13,7	8,5	10,8	0,51		
NEY.	5,8	3,9	4,4	0,94	0,38	0,6
DEU.	4,3	4,0		0,21		nul
CAV.	11,5	7,6		1,6		0,4
MON.	11,9	6,4	9,0	0,48		

GROUPE N°2 HYPERANDROGENIE SURRENALE.

	I7 CS			DHL		
Noms	B.	F.	ST.	B.	F.	ST.
CAS.	12,5	F+St. 6,3		5,4	0,4	
REN.	9,8	4,8	1,0	3,0	0,3	0,3
COM.	4,6	3,5	3,8	2,8		
LEB.	16,1	6,0	3,2	2,5		
MIC.	12,0 puis 18,6	6,9	6,9	1,9 puis 2,57		

GROUPE N° 5 HYPERANDROGENIE RESIDUELLE.

Noms	I7 CS mg/24h.			D.H.. mg/24h.		
	Base	Freinage	Stim	Base	Freinage	Stim.
DEL.	8,1	1,9	3,8	0,33		
MEI.	6,6	4,9	4,6	0,32	0,074	0,13
MOU.	7,1	2,1	2,0	nul		
D.R.	7,2	2,8	3,6	nul		
USA.	15,5	2,9	3,1	0,73	nul	nul
M.C.	9,5	1,7	3,8	1,35	nul	nul
L.B.	11,6	7,4	5,5	0,36		
PIL.	10,5	4,4		0,37		
FRE.	3,5	6,2		0,152	0,32	

GROUPE N°3 ABSENCE DE REPONSE OVARIENNE

	I703	DHA	Prégnandirol			Oestrogène		
Noms	Base	Base	B.	F.	St.	B.	F.	St.
TRO.	15,8	0,2	1,0	1,4	0,25	1,4 0,45 1,8	1,7 1,1 2,2	1,0...01 nul...02 2,5...03
BEL.	2,0					nul nul nul	nul nul 1,4	1,1 Nul 2,03
SOC.	8,4		0,17	0,03	0,22	0,9 0,3 9,7	1,0 0,5 1,5	1,3 0,6 4,1
HER.	3,9	0,11	0,1	0,2		6,2 nul 1,4	0,5 1,1 2,6	
VAN	5,6	0,5	1,5	0,65	0,17	6,1 0,5 8,6	6,6 0,7 11,2	4,9 1,0 11,2
BAR.	4,0	0,24	0,29	0,65	0,12	1,0 2,5 3,75	2,0 1,0 3,9	1,3 0,3 3,6

CROUPE N°4 REPONSE NORMALE						
	I7 CS mg/24h.			DHA mg/24h.		
Noms	Base	Freinage	Stimul.	Base	Freinage	Stimul.
BRO.	12,9	4,8		0,52		
GAY.	5,5	1,4	2,6	0,4	0,15	0,27
TOU.	12,2	4	2,5	0,44	nul	nul
TOUZ.	5,1	2,6	3,0	0,27	nul	
BIL.	8,7	nul	nul	0,18	nul	nul
LOU.	7,9	3,1		1,0	0,3	
ROU.	8,1	6,3	2,5	1,0		nul

EXPOSE DES 50 CAS DE SYNDROME ANOVULATOIRE

- - - - -

GROUPE N°I CLASSE "HYPERANDROGENIE TYPE STEIN"

Nous avons classé les malades dans ce groupe lorsque les résultats de l'épreuve étaient les suivants.

1°) Dosage des androgènes

- I7 cétostéroïdes totaux: normaux ou élevés (2 cas dépassant 15mg).
- Deshydrépiandrostérone: normale.
- Sous freinage correct contrôlé par l'effondrement des I7 OH corticostéroïdes: taux résiduel de I7 cétostéroïdes totaux supérieur à 5mg. Ce taux résiduel augmentant sous stimulation par H C G .

2°) Dosage du prégnandiol.

Taux faible ne subissant aucune modification sans gonadotrophine: inférieur à 1mg

3°) Dosage des oestrogènes (oestrone- oestradiol-oestriol)

Dosage de base faible. Nous avons retenue leur remontée sous H C G comme un argument en faveur d'un syndrome de Stein.

Nous avons tenu compte également de l' élévation isolée de l' oestriol sous H C G .

Parmi les 16 cas classés comme hyperandrogénie "type Stein",

. Les signes fonctionnels ayant motivé la consultation étai..

les suivants:

- 15 aménorrhées ou oligospanioménorrhées dont 1 aménorrhée primaire.

Cette malade avait été cycléedepuis l'age de 15 ans, et venait consulter pour stérilité. L'examen clinique était normal, sauf un hirsutisme léger, sans virilisme. Sa fonction surrénale était normale d'après les épreuves dynamiques.

- Parmi ces 16 cas, 9 étaient mariées

7 stérilité I

2 stérilité II

- 6 représentaient un hirsutisme, en règle modéré, aucun virilisme vrai. Dans un seul cas l'hirsutisme avait motivé la consultation.

. L'examen coelioscopique a montré des ovaires augmentés de volume dans 7 cas. Ceux-ci étaient blancs, souvent lisses mais aussi parfois cérébriformes, sans cicatrices de follicules.

Les autres présentaient des ovaires normaux ou petits. Il a été tenu compte de cet aspect coelioscopique dans le choix du traitement chirurgical.

. Traitement

1°) 6 malades ont eu une résection ovarienne, dont 4 avaient des ovaires d'aspect typique, blancs et lisses,

semblant recouverts d'une coque.

- I échec (Mrs Thu.)

se présentait cliniquement comme un syndrome de Stein.

Aménorrhée II puis oligospermoménorrhée

Hypocapillarité modérée sans virilisme vrai.

En coelioscopie 2 gros ovaires blancs et lisses.

Il n'existait pas d'obésité,

La résection ovarienne n'a pas rétabli les cycles, non plus d'ailleurs qu'un traitement au cortancyl institué ultérieurement.

- 5 succès (Mrs Thu., Lem., Del., Lm., San.)

Parmi ces cas, 2 malades avaient consulté pour mé norragie et avaient toutes deux des ovaires normaux. L'indication opératoire avait été posée en tenant surtout compte des résultats de l'épreuve de stimulation freinage.

4 d'entre elles étaient mariées et stériles

(3 stérilités primaires, une stérilité secondaire).

Dans I seul cas le rétablissement des cycles a été suivi d'une grossesse.

2°) 3 malades ont été traitées par les corticoides.

- 2 avaient des ovaires d'apparence normal.

- 1 avait des ovaires de petite taille, trop petits pour

permettre une large résection de la corticale.

Dans un seul cas le traitement semble avoir été.
suiivi de succès (Mrs Sen.). Elle consultait pour irrégularité menstruelles et hirsutisme. Le traitement a apporté une amélioration fonctionnelle: cycles réguliers mais la malade n'étant pas mariée nous n'avons pu avoir la preuve de l'ovulation par une grossesse. L'hirsutisme est resté inchangé.

Les 2 autres cas, Mrs Cro. aménorrhée II, hirsutisme et stérilité I, ovaires trop petits pour résection cunéiforme; et Mrs Dan. oligospanioménorrhée progressive, ovaires normaux, stérilité primaire, se sont soldés par des échecs. Dans le dernier cas, après 6 mois de traitement, nous avons posé l'indication au traitement chirurgical.

3°) 7 malades n'ont eu aucun de ces deux traitements car les cycles se sont rétablis soit par un traitement adjuvant ou opothérapique mineur, soit spontanément.

a)- Mrs Lai., 18 ans, aménorrhée II, pas d'hirsutisme, ovaires de taille normale à la coelioscopie mais lisses et blancs. L'aménorrhée s'était installée progressivement après un épisode de spanioménorrhée, mais était relativement récente (5 mois). Les troubles des règles avaient accompagné une prise de poids importante. Ils ont cédé à un traitement amaigrissant, les règles survenant spontanément et assez régu-

lières. Cependant, manque la notion importante de fécondité:
la malade a 18 ans, est non mariée.

b)- Dans deux autres cas Mrs Cou., Mrs Ben., ne consultant pas pour stérilité, nous avons obtenu une régularisation des cycles par un traitement par progestatifs en deuxième partie de cycle.

c)- 4 malades , enfin ont eu des règles spontanées après l'épreuve de stimulation freinage.

- La seule d'entre elle, MrsNey., avait en coelioscopie des ovaires un peu augmentés de volume, blancs et lisses.

- Dans 3 autres cas (Mrs Deu., Cav. et Mon.) les ovaires étaient de taille normale:

Mrs Cav. consultait pour aménorrhée secondaire et hirsutisme, n'était pas mariée, des règles assez irrégulières mais suffisamment rapprochées ont suivies l'épreuve. Les cycles sont devenus tout à fait normaux après son mariage suivi rapidement d'une grossesse.

Mrs Mon. consultait pour stérilité II avait une oligospermio-ménorrhée et un hirsutisme. L'épreuve a été suivie d'une grossesse 3 mois après .

Mrs Deu. :règles spontanées assez irrégulières après épreuve, pas de notion de stérilité car non mariée.

Il n'est pas inintéressant de noter cet aspect thérapeutique de

GROUPE N°I H.A.O. Type Stein

Noms	Tr.des R.	Hirsutisme	Stérilité.	Ovaires.	Traitement.	Résultats.
THU.	AII	+	StI	gros	Résection ovarienne	échec
L.N.	AII	0	non mariée	gros	R. .	R. irréguliers
LIF.	Hémorragie	0	StI	gros	R.O.	R.régulières
L.M.	AII	0	StI	normaux	R.O.	R.régulières
DEL.	AII	0	2 grossesses StII	gros	R.O.	R.régulières
SOU.	AII	0	non mariée	gros	R.O.	R. grossesse
SEN.	oligosp. men.	+	non mariée	normaux	Dectancyl	R.régulières
CRO.	AI	+	StI	petits	Dectancyl	échec
L.N.	oligosp. non.	0	StI	normaux	Dectancyl	échec
LAI.	AII	0	non mariée	normaux	Régime	R.régulières
COU.	AII	0	StI	normaux	lutogyl.... ou rien....	R.régulières R.épisodique
BEN.	AII	0	StI	gros	lutogyn-estryl lutogyl	R. régulières
NEY.	AII	+	non mariée	gros	0	R. spontanées
DEU	Oligomen.	0	non mariée	normaux	0	R. spontanées
CLV.	AII	+	non mariée	normaux	0	R. Spontanées
MON.	oligosp.	+	2grossesses StII	normaux	0	grossesse 3 mois après EST

l'épreuve de stimulation freinage. Elle semble réelle dans ces quatre :
cas, où pourtant le taux de prégnandiol ne s'élevait pas sous H C G .

(cf. tableau)

- - - -

GROUPE N°2 CLASSE HYPERANDROGENIE SURRENALE.

Les 5 dossiers réunis dans ce groupe concernent des malades pour
lesquelles l'épreuve pouvait évoquer un trouble de la sécrétion des an-
drogènes surrénaliens.

Les résultats de l'épreuve étaient les suivants:

- I7 céstostéroïdes de base normaux ou élevés.

le freinage pouvait être bon ou insuffisant, mais les I7 céto-
steroides ne remontaient pas sous H C G .

- D H A élevée (2mg), le taux de base surtout. Ce taux était abaissé
par le traitement au dactancyl, mais souvent insuffisamment.

- Oestogènes et prégnandiol: sont variables; en règle , leur valeur
est faible, augmentant sous H C G .

Les troubles fonctionnels.

- 4 malades se plaignaient de troubles des règles, aménorrhéeII
ou oligospanioménorrhée.

- Une seule avait des règles régulières.

Parmi ces 5 cas, 2 étaient stériles, 2 avaient eu des grossesses
antérieures, une n'était pas mariée.

Ce groupe de malades ne comprend aucun cas d'hirsutisme, ni H T A ,
ni vergetures. Une seule était obèse, mais il s'agissait d'une

obésité harmonieuse, gynoïde.

Traitement .

1°) 2 malades seulement ont reçu du dectancyl.

Mrs Cas: oligoranioménorrhée, stérilité I. Le traitement de 6 mois a rétabli des règles régulières avec décalage thermique, mais pas de grossesse.

Mrs Ren. : bien que le freinage complet de la Surrénale ait été obtenu, aucun effet du traitement sur l'aménorrhée et la stérilité (à noter l'échec du traitement par la résection ovarienne institué ultérieurement).

2°) 3 malades n'ont pas reçu de dectancyl.

Mrs Cou. : hospitalisée dans un autre service, pour un état de maigreur important, n'a pas été mise donc au traitement par cortancyl . La malade a été revue plusieurs mois après son hospitalisation: elle présentait des troubles psychiques, ses règles étaient réapparues au cours d'une psychothérapie. Elles survenaient irrégulières et spontanées, de façon épisodique .

Mrs Leb.: aménorrhée II et obésité. A eu des règles après l'épreuve, puis, plus ou moins régulières dans les mois qui ont suivi.

Mrs Mic. : consultait pour stérilité I, mais semblant sans rapport avec un hyperfonctionnement surrénalien, car a eu une grossesse après insufflations tubaires.

(cf. tableau)

GROUPE N°2 HYPERANDROGENIE SURRENALE.

	Noms	Tr. des R.	Hirsu- tisme	Stérilité	Aspect des ovaires	Traitement	Résultats
traitement par Dectancyl	CAS..	Oligosp. men.	0	StI	normaux	Dectancyl	R. Décalées pas de G.
	REN.	AII	0	non mariée	petits	Dectancyl	échec
pas de traitement	COU.	AII	0	non mariée	normaux	Psychothé- rapie	R. irrégulières
	LEB.	AII	0	non mariée	volume normaux lisses blancs	0	R. après épreuves
	MIC.	0	0	StI		0	Grossesse sans traitement

GROUPE N° 3 : EPREUVE NON CONCLUANTE.

Dans ce groupe de Malades, l'épreuve n'a pas permis de retrouver une hyperandrogénie d'origine surrénale ou ovarienne. Mais des nuances dans son interprétation permettent de distinguer trois types de réponses ovarienne.

A) 1er TYPE DE REPONSE;

- il existe un certain taux de 17 céstéroïdes résiduelles sous freinage, donc une hyperandrogénie, mais la réponse à la stimulation ne montre pas un taux modifié.
- Les valeurs de prégnandiol et d'oestrogènes, variables et non modifiées par les H C G n'apportent pas d'arguments annexes en faveur d'un syndrome de Stein .
- La valeur de la D H A et des 17OH est toujours normale (voir tableau).

Donc il existe un certain degré d'hyperandrogénie. Aucun argument n'existe en faveur d'une origine surrénale ou ovarienne: l'attitude thérapeutique a été dictée par

- La notion de stérilité à traiter ou non.
- L' aspect des ovaires à la coelioscopie.
- L'aspect évolutif du syndrome anovulatoire.

I°)- 4 malades ont eu une résection ovarienne.

Parmi elles , 2 stérilités II (Mrs Del., Mrs Dar.)

I stérilité I (Mrs Mei.)

I non mariée (Mrs Mou.)

3 malades sur 4 avaient des ovaires blancs et lisses et nettement

augmentés de volume.

I seule se plaignait d'un hirsutisme d'apparition récents au niveau du visage.

Elles avaient outes, soit une aménorrhée, soit une oligospanioménorrhée.

Au total, cliniquement, ce groupe de malades était très peu différents des 6 cas de résection ovarienne, dont la réponse à l'épreuve était de type "syndrome de Stein".

Les résultats thérapeutiques ont été tout aussi favorables, du moins en ce qui concerne le rétablissement de règles régulières.

- 3 ont eu des cycles réguliers. Et, pour l'une d'entre elle, stérile, suivis trois mois après d'une grossesse.
- L'intervention a été un échec dans un cas (Mrs Bar.): l'aspect des ovaires étaient blancs, mais leur taille normale, et avec quelques cicatrices de follicules. Il s'agissait d'une aménorrhée apparue après un accouchement, corrigée régulièrement par des cycles artificiels. L'existence D'un hirsutisme avait fait évoquer un syndrome de Stein

2°)- Une malade a été traitée par dectancyl (Mrs Usa;) .

- Les ovaires étaient un peu gros, mais d'aspect normal.
- Une intervention pouvait être difficilement envisagée , car la malade avait subie une mutilation importante à la suite d'une phlébite post-opératoire et ne désirait pas d'enfants.

Le traitement a rétabli des cycles réguliers, mais l'effet s'est épuisé au bout de 6 mois et il a fallut recourir à des cycles

GROUPE N°5 ANDROGENES RESIDUELS. Premier type de réponses.

	Noms	Tr des R.	hirsu- tisme	stérilité	aspect ovaires	particula- rités	trai- te- ment	résultats
traitement chirurgical	DEL.	AI	0	StII	gros blancs lisses		résection R. et ovarienne grossess	
	MEI.	AI	0	StI	gros blancs lisses	échec an- térieur du Dectancyl	R.O.	Règles
	MOU	oligops. men.	0	non mariée	gros blancs lisses	échec des H.C.G.	R.O.	règles
	DAR.	AII	+	StII	vol. nor- mal blancs lisses	prise de poids	R.O.	échec
cortancyl	USA.	irrégula- rités mens- truelles	0	StII	un peu gros	C.I. à l'in- tervention chirurgicale	Cortancyl	règles régulière
pas de traitement	MAC.	AII	0	StII	volume normal	aménorrhée psychogène	0	règles après coelios- copie
	PIL.	oligosp. men.	+	StI	gros	ovulation épisode (décalage)	régime diurétique	règles spontanées décal.
	LAB.	oligosp. men.	0	non mariée	normaux		0	règles spontanées décal.
	FRE.	AII	+	non mariée	vol. nor- mal blancs lisses	cyclée en attente traitement stérilité	C.A.	

artificiels.

3°)- 3malades n'ont pas eu de traitement.

Mrs Mac; :aménorrhée II. Le traitement d'un syndrome de Master et Allen avait été contre-indiqué du fait de troubles psychiques assez importants, et en cours de psychothérapie. La survenue de règles après la coelioscopie a confirmé la facteur psychogène de l'aménorrhée.

Dans 2 autres cas (Mrs Lab., Mrs Pil.) des cycles plus ou moins réguliers avec décalage thermique ont été rétablis après l'épreuve de stimulation freinage.

Enfin aucune conclusion n'est possible au sujet de Mlle Fr., 17 ans, non traitée mais simplement cyclée: l'appareil génital est d'aspect clinique peu développé, en coelioscopie, l'utérus et les trompes de dimension infantile, les ovaires blancs et lisses mais de taille normale. Toute attitude thérapeutique agressive est différée pour des raisons psychologiques, le problème de la stérilité éventuelle ne se pose pas encore.

(cf. tableau)

B) 2èmeTYPE DE REPONSE:

Absence de réponse ovarienne à l'épreuve de stimulation freinage , sans signes d'hyperandrogénie.

- Les taux de base de 17 cétostéroïdes sont faibles, ou normaux.
- La D H A normale.
- Le freinage est satisfaisant. On ne constate aucune modification des androgènes sous stimulation.

- le prégnandiol et les oestrogènes sont faibles, ce qui est un élément constant chez les malades am norrh iques. Mais en aucun cas le taux n'est modifié par les H C G . (cf. tableau)

Pour une tentative de diagnostic étiologique, l'épreuve a apporté un élément négatif confirmant l'effondrement des taux de prégnandiol et des oestrogènes de base.

L'examen coelioscopique, la clinique et l'évolution, ont permis d'évoquer un mécanisme pathogénique.

a) un facteur psychogène: 3 cas

Mrs Tro. 26 ans. aménorrhée II. ovaires d'apparence normale, les troubles des règles semblent s'être installées à l'époque d'un syndrome dépressif réactionnel.

Mrs Bei. 24 ans, aménorrhée II, gros ovaires d'aspect lisses et blancs. ON n'envisage pas d'intervention pour convenance personnelle de la malade. Elle est cyclée artificiellement. Puis au decours d'un bouleversement affectif important, cette jeune fille a retrouvé un équilibre psychique et les cycles se sont rétablis spontanément.

Mrs Soc., 20 ans. L'aménorrhée était apparue brutalement après un conflit affectif. La coelioscopie a montré un appareil génital hypoplasique dans son ensemble. Les ovaires étaient blancs et lisses.

En fait le diagnostic d'aménorrhée psychogène établi d'après le contexte clinique évolutif, revient à un aveu d'ignorance et, hors les rares cas où le contexte psychique évolue spontanément ou (encore plus rarement) sous psychothérapie, le traitement de l'aménorrhée ne peut être que

purement symptomatique par l'opothérapie et il est dans la majorité des cas, inefficace.

b) Lorsqu'un facteur psychique ne nous est pas apparu au cours d'une enquête, en fait bien rapide, le syndrome anovulatoire a été qualifié d'hypophysaire. Ceci dans deux cas, est revenu d'ailleurs au même constat d'échec thérapeutique de l'aménorrhée.

c) Dans un cas, l'épreuve était en fait sans objet:

Mrs Bar., 27 ans. Un premier dosage de F S H fait avant épreuve était négatif à 5 u.s., et positif à 40 u.s.; L'épreuve étant non concluante, un deuxième dosage, positif à 80 u.s. a permis le diagnostic de ménopause précoce.

Dans l'orientation thérapeutique de la stérilité par anovulation de certaines de ces malades, par contre, l'épreuve de stimulation freinage a apporté un élément non négligeable: l'absence de réponse hyperplasique des ovaires; les oestrogènes ne s'élèvent pas brutalement et de façon importante sous l'effet des H C G. Ceci a permis d'envisager un traitement par les inducteurs de l'ovulation, avec des craintes réduites de voir se former brutalement des kystes ovariens et de risquer la rupture.

2 malades ont été effectivement traitées par le pergonal. Nous ne nous sommes pas d'ailleurs dispensés, malgré la note favorable donnée par le laboratoire, de la surveillance clinique des ovaires qui est de règle au cours du traitement. Les deux traitements se sont d'ailleurs soldés par des échecs: le cas de Mrs Bar. s'est révélé être une ménopause précoce; Mrs Her.; 37 ans, a renoncé rapidement à une maternité tardive.

GROUPE N°3

Deuxième type de réponse: absence de réponse ovarienne.

	Noms	TR des R.	hirsu- tisme	stérilité	aspect ovaires	particu- larité	traite- ment	résultats
aménorrhée psychogène	TRO.	AII	0	non mariée	normaux	bouffées de chaleur Tr: psychi- ques	duphaston clomiphène	
	BEI.	AII	0	non mariée	gros lisses blancs	perturba- tions affectives	cycles artificiel	règles spont.
	SO.	AII	0	non mariée	normaux	aménorrhée brutale après con- flit aff.		
hypophysaire	VAN.	Spanio. AII	+ -	StI		traitée pour hyperthy- roïd.c	0	règles spont.
	HER.	AII	0	StI			pergonal	échec
ménopause	BLR.	AII	+	StI	petits	bouffées de chaleur	C.A. pergonal	échec
?	TAB.	AII	0	non mariée		le freinage provoque une remontée des oestro- gènes	dectancyl	règles

Un cas très particulier peut-être rattaché à ce groupe de résultats, car l'épreuve a permis une orientation thérapeutique.

Mrs. Tab., 29 ans, aménorrhée II, spanioménorrhée, le taux de I7 céto-
stéroïde de base est faible, prégnandiol et oestrogène de même, mais le
freinage seul provoque une remontée du taux des oestrogènes. Un trai-
tement par dectancyl a rétabli des cycles régulier, malheureusement ac-
compagnés d'une prise de poids. (cf. tableau)

c) TROISIEME TYPE DE REPONSE:

Bien que réalisé dans des conditions correctes (freinage suffisant)
l'épreuve ne permet pas de conclusion.

- Les taux de base de I7 céto-
stéroïdes sont le plus souvent faibles,
parfois normaux.
- Les oestrogènes et le prégnandiol, bas, de règle dans les aménorrhées.
peuvent augmenter légèrement sous stimulation . Aucune modification,
ou absence de modification ne permet une interprétation des résultats.

Ces 6 cas ne présentent guère d'unité clinique, sinon un syndrom anovula-
toire d'ailleurs souvent variable d'un cycle à l'autre.

Deux malades avaient un taux de F S H élevé:

Mrs Cal., 40 ans, aménorrhée du post-partum. Pas de bouffée de chaleur.

Biopsie d'endomètre pauvre. Il s'agit en fait d'une méno-
pause physiologique un peu prématurée.

Mrs San. , 24 ans. Il s'agit d'une ménopause précoce vrais. L'endo-
mètre répond aux cycles artificiels. La stérilité est consi-
dérée comme définitive.

Deux malades ont été cyclées artificiellement ce qui habituellement

GROUPE N° 3

5ème type de réponse épreuves ininterprétables

Noms	Tr. des R.	hirsu- tisme	stérilité	aspect ovaires	particularités	traite- ment	résultats
RAI.	AII	0	0 4 ANT	petits	FSH élevé	cycles artifi- ciels	échec
SEN.	AII	0	St.I	petits	FSH é levé 24 ans	C.A.	Règles BE Secre- toire
CAE.	AI	0	StI	taille normal	veut pas d'enf. Comitialité troubles psy- chiques	lyndiol	
BER.	AII	0	non mariée	volume normal lisses	Tr. de stérili- té, à envisa- ger plus tard	C.A.	Règles
DIC.	AII	0	0 2 ant.	volume normal lisses	Galactorrhée ne veut pas d'enfants	C.A.	Règles
TRA.	irrégula- rité menstru- elle	0	non mariée	normaux		lutogyl 15° au 25° jours	Règles régulière

revient à un constat d'échec. Mais dans nos cas, une thérapeutique active éventuelle pouvait être envisagée plus tard.

Mrs Cas. désirait reporter le problème de sa stérilité à une date ultérieure.

Mlle Ber., 16 ans, examens clinique et œolioscopique normaux.

Endomètre répondant bien aux traitement hormonaux.

I malade Mrs Dac., deux enfants, ne désirait plus de maternité.

I malade Mrs Tra; , avait des règles irrégulières qui ont été régularisées par des progestatifs en deuxième partie de cycle. (cf; tableau)

- - - -

GROUPE N°4 : RESULTATS NORMAUX

Il est logique de se demander si l'indication de l'épreuve était correctement posée pour ces 7 cas.

Certes, les troubles fonctionnels ne sont pas univoques.

- I malade (Mrs Rou.) consultait pour aménorrhéeII et stérilité.
- 3 malades (Mrs G.y., Mrs Tou. et Mrs Bil.) consultaient pour oligospanioménorrhée, une était stérile.
- 2 malades avaient des règles parfaitement régulières (Mrs Tou., Mrs Lou.) mais se plaignaient d'un hirsutisme d'apparition récente. Une malade, explorée pour stérilité I, avait des ménorrhagies (Mrs Bro.)

Au total, 4 stérilité sur 7 cas , 2 hirsutisme. En fait , le groupe n'est pas plus hétérogène ni très différent des groupes étudiés antérieurement. Une constante: l'aspect de la courbe thermique, soit

GROUPE N°4 REPOSE NORMALE

Noms	Tr des R.	hirsu- tisme	s	aspect omaires	particularités	Traite- ment	résultats
ROU.	AII	0	StI	normaux	indication discutable stérilité non certaine d'ori- gine ovulatoire	ovestin	Règles assez régulières
GAY.	oligosp. men.	0	StI	normaux	hypopœstrogè- nie non modi- fié par HCG	Benzogy- noestryl	Règles
TOUZ.	spanio A II	0	non mariée	gros		lutogyl 25	R. après ESF
BIL.	spaniolé- norhée	0	non mariée	petits		J....	règles régulières
TOU.	règles réguli- ères	+	0 grossesse	gros	virilisme		
LOU.	règles régulières	+	StII	normaux	décalage thermique indication discutable?		règles
BRO.	ménorragie	0	STI	normaux	insuffisance lutéale	HCG	grossesse

monophasique, soit anarchique, sauf I cas (Mrs Lou.) dont la courbe montrait un décalage thermique net. La stérilité n'était d'ailleurs pas due à une anovulation, mais une pilosité d'apparition récente nous a fait rechercher une hyperandrogénie qui n'aurait pas été objectivée par les dosages de base.

Toutes les malades ont été réglées après l'épreuve soit en gardant des cycles irréguliers, mais des règles suffisamment rapprochées ; soit, sous traitement hormonal avec des cycles réguliers.

Parmi les 4 stérilités, I a été traitée efficacement par les gonadotrophines (Mrs Bro., insuffisance lutéale.). 2 autres avaient vraisemblablement une autre cause de stérilité car présentaient épisodiquement des cycles ovulatoires (Mrs Rou., Mrs Lou.). Enfin le traitement substitutif d'une hypooestrogénie non modifiée au cours de l'épreuve a été sans succès dans le 4ème cas (Mrs Gay.). (cf; tableau,)

INTERPRETATION DES RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons tenté de rechercher si les succès sont plus fréquents lorsque les résultats de la stimulation freinage a été déterminant dans le choix thérapeutique, que lorsqu'il n'en a pas été tenu compte.

Autrement dit, vaut-il la peine d'imposer aux femmes l'hospitalisation de 8 jours nécessaire à la conduite d'une épreuve correcte pour faire un choix plus judicieux du traitement.

- S'il s'agit d'une hyperandrogénie, l'épreuve permet-elle mieux que de simples dosages de base et la clinique, de choisir entre traitement chirurgical ou médication par dectancyl?
- Dans les autres cas, plus nombreux, où elle ne peut trancher ni en faveur d'une hyperandrogénie ovarienne, ni en faveur d'un hyperfonctionnement surrénalien, ou bien lorsque n'existe aucune anomalie du métabolisme des 17 cétostéroïdes, que nous apporte-t-elle dans le choix du traitement de l'anovulation?

- - - -

RENSEIGNEMENTS DONNES PAR L'EPREUVE

En se reportant à la classification des résultats des 50 épreuves, on note que

1°) Dans 30 cas l'examen a mis en évidence un trouble du métabolisme des 17 cétostéroïdes

Dans 9 cas de ces 30 cas, l'épreuve ne permettait pas de préjuger du lieu de formation de l'excès

d'androgènes

2°) Parmi les 16 cas d'hyperandrogénie "type Stein"

- 5 malades avaient un taux élevé de 17 cétostéroïdes de base. (supérieur à 12mg)
- 11 malades avaient un taux normal de 17 cétostéroïdes
Parmi elles 2 avaient un taux de base d'oestriol élevé
- A noter que les 6 malades de ce groupe ayant un hirsutisme se trouvaient avoir un taux de 17 cétostéroïdes de base normal.

3°) Parmi les 5 cas classés hyperandrogénie surrénale

- 2 seulement avaient un taux élevé de 17 cétostéroïdes.
Mais, par définition, toutes avaient une D H A supérieure à la normale.
- Aucune de ces malades n'étaient hirsutes.

4°) Parmi les 9 cas classés "hyperandrogénie résiduelle",

- une seule avait des 17 cétostéroïdes de base élevés.
- Parmi les 8 autres, dont le taux de base était normal, 3 étaient hirsutes.

On constate que, dans plus de la moitié des cas. (30 cas sur 50),
l'épreuve à mis en évidence une anomalie de l'excrétion des 17 céto-
stéroïdes. Nous avons rattaché cet excès de métabolites urinaires à
une surproduction d'androgènes, soit au niveau de la surrénale, soit
au niveau de l'ovaire, et nous les avons qualifiés, dans notre clas-

sification, "d'hyperandrogénie".

Dans 24 cas sur 30, le trouble du métabolisme des androgènes ne pouvaient être soupçonné d'après les dosages urinaires de base. Par contre 9 de ces 24 malades avaient un hirsutisme qui pouvait faire évoquer ce trouble.

Au total, dans 15 cas sur 30 cette anomalie a été entièrement une découverte spécifique de l'étude dynamique des ovaires.

- - - -

DANS L'ETUDE DE CES 30 CAS D'HYPERANDROGENIE, LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE A-T-IL CONDUIT A UNE THERAPEUTIQUE PLUS EFFICACE?

1°) Nous pouvons comparer les résultats de la résection cunéiforme dans deux groupes de malades.

groupe n°1 Hyperandrogénie "type Stein" et type I du groupe n°3 hyperandrogénie résiduelle sans étiologie précise.

a)- Parmi les 16 malades du groupe n°1, 6 ont une résection cunéiforme des ovaires (5 succès dont une grossesse, 1 échec). Toutes ces malades avaient de gros ovaires, sauf une qui compte d'ailleurs parmi les succès et pour qui l'indication a été posé surtout d'après les résultats de l'épreuve.

b)- Parmi les 9 hyperandrogénie du groupe 3, 4 ont eu une résection cunéiforme: 3 succès (avaient toutes de gros ovaires) et 1 échec (ovaires de volume normal mais blancs et lisses).

Les résultats sont comparables.

Une seule de ces malades traitées avec succès (Mrs Laf.) avait

un taux de 17 cétostéroïdes de base élevé (17mg). Ceci a d'ailleurs été infirmé par un deuxième dosage contradictoire (8,7mg).

Il semble que la précision apportée par

- la remontée des 17cétostéroïdes sous stimulation par H C G .

- le taux élevé d'oestriol

...n'apporte pas à l'intervention un gage de succès. Les résultats sont comparables lorsque existe seulement la notion d'un taux résiduel de 17 cétostéroïdes supérieur à 2mg sous freinage.

2°) Six malades ont été traités par dectancyl à des doses de 5 à 30mg par jour pendant au moins 3 mois.

3 malades du groupe 1 (hyperandrogénie type Stein)

- 1 succès: régularisation des cycles mais pas d'effet sur l'hirsutisme.

- 2 échecs

2 malades du groupe 2 (hyperandrogénie surrénale)

- 1 succès: règles régulières avec décalage mais pas de grossesse.

- 1 échec

1 malade de type 1 du groupe 3 (hyperandrogénie résiduelle)

1 succès: règles régulières.

On peut retenir de ce nombre de cas restreints, que l'absence de signes biologiques d'hypersécrétion surrénale ne sauraient éliminer la possibilité d'un traitement efficace par le dectancyl. Bien qu'aucune grossesse n'ait suivi le rétablissement des cycles, deux succès (règles régulières avec décalage thermique) ont été obtenus chez des

malades ayant une D H A normale.

Mrs S en.: Hyperandrogénie "type Stein".

I7 céstéroïdes de base II,2mg.

I7 céstéroïdes résiduels sous freinage 7,4mg

Pas de remontée des I7 céstéroïdes sans H C G
mais augmentation importante de l'oestriol.

Mrs Usa. :Hyperandrogénie résiduelle

I7 céstéroïdes I5,6mg

I7 céstéroïdes résiduels 2,9mg ne remontant
pas sous freinage

Pas de modification de l'oestriol

Dans les deux cas la D H A était normale (I,5 et 0,73mg)

Un cas particulier est à noter: MrsTab.dont l'épreuve ne peut être
classée dans aucun des groupes que nous avons délimités :

I7 céstéroïdes de base faible 2,6mg

D H A normale 0,4mg

Oestrogènes faibles au départ, mais on note une augmen-
tation importante des trois fractions des oestrogènes
sous freinage simple par le dectancyl.

L'épreuve du freinage a déterminé une thérapeutique par dec-
tancyl, 20mg pendant 4 mois au cours desquels se sont rétablis des
cycles réguliers et ovulatoires.

- - - -

MALGRE LES DONNES DE L'EPREUVE DE STIMULATION FREINAGE
UN CERTAIN NOMBRE DE MALADES N'ONT PAS ETE TRAITES.

1°) 7malades du groupe I ont eu des cycles réguliers, les premières règles déclenchées souvent spontanément après l'épreuve de stimulation freinage et suivies de règles à intervalle assez réguliers.

- Dans 4 cas l'absentention thérapeutique a été totale et une grossesse a été obtenue 3 mois après stimulation freinage.
- Dans 3 autres cas la régularisation des cycles a été obtenue soit parallèlement à un amaigrissement par régime, soit par traitement adjuvant: progestatifs en deuxième partie du cycle.

Ces 7 cas représentent autant de succès thérapeutiques que les malades traitées par résection cunéiforme.

2°) Dans le groupe N°2 (hyperandrogénie surrénale)

- 2malades sur 5 n'ont pas reçu de traitement pour les mêmes raisons: règles après épreuve. Chez une des 2 malades (Mrs Mic.) qui consultait pour stérilité, une grossesse a suivi le rétablissement des cycles. Deux dosages de D H A ont été respectivement à 2,7mg puis 1,8mg.
- 1 malades revue plusieurs mois après épreuve avait des règles spontanées plus ou moins régulières qui étaient

réapparues au cours d'une psychothérapie.

Au total 3 malades sur 5 ont eu des règles sans traitement spécifique.

3°) Dans le type I du 3ème groupe (hyperandrogénie résiduelle), nous allons retrouver une même proportion de cycles spontanés: 3 cas soit autant que de succès de la résection cunéiforme. Le rétablissement des cycles suit souvent immédiatement l'épreuve de stimulation freinage et nous en retenons cet aspect thérapeutique, mais nous avons eu le même effet thérapeutique chez une malade aménorrhéique après une coelioscopie.

— — — —

LORSQU'UN TROUBLE DU METABOLISME DES ANDROGENES N'A PAS
ETE MIS EN EVIDENCE, QUEL A ETE L'APPORT DE L'EPREUVE?

Il s'agit du type II et III du Groupe 3

— Absence de réponse ovarienne 6 cas
— Réponse ininterprétable..... 7 cas
et du Groupe de 7 réponses normales.

1°) Nous avons vu l'intérêt des résultats de l'épreuve dans la surveillance d'une thérapeutique par les inducteurs de l'ovulation dont ont bénéficié 2 de nos 7 malades.

2°) Lorsque la réponse était normale, nous n'avons jamais pratiqué de résection ovarienne ni de traitement par corticoides;

mais le pronostic fonctionnel peut-être considéré comme meilleur, puisque 5 malades sur 7 ont eu des règles spontanées et une a été enceinte.

3°) On note par contre qu'aucune malade aménorrhéique n'a eu de règles rétablies dans les 6 cas de réponses ininterprétables.

Dans ce 3ème type de réponse du groupe 3 d'ailleurs, l'élément constant semble être les valeurs toujours très faibles de prégnandiol et d'oestrogènes, rarement modifiées par le freinage ou les gonadotrophines. L'épreuve ne semblent pas pouvoir être efficace lorsque l'aménorrhée est "profonde".

Au total l'épreuve n'a pas apporté d'élément diagnostique dans un petit nombre de cas (7 cas sur 50)

Dans les autres cas son apport a été inégal.

- orientation thérapeutique dans les hyperandrogénies, mais l'épreuve ne peut être considérée comme un critère de plus de valeur que la coelioscopie ou la clinique.
 - élément de pronostic lorsque la réponse est normale.
 - élément de prévention des accidents de traitement dans les indications aux inducteurs de l'ovulation.
-

C O N C L U S I O N

Nous avons considéré, au cours de cette étude, les résultats de l'épreuve de stimulation Freinage comme un élément de base pour un essai de classification de cinquante cas de syndrome anovulatoire; cette démarche nécessitait que l'on admette d'emblée le postulat du seul freinage surrénal par les corticoides et de l'absence d'effet des H C G sur l'ovaire, ce qui permet une interprétation correcte des épreuves.

Mais il est possible aussi d'utiliser cette étude pour une vérification par la clinique de la réalité des syndromes définis biologiquement par l'épreuve.

Il est un point sur lequel s'accordent la majorité des auteurs: les syndromes d'ovaires micropolykystiques décrits dans la littérature ne présentent pas d'unité clinique; nous avons retrouvé cette disparité des signes fonctionnels, la seule unité étant donnée par l'absence ou la rareté des ovulation; mais ni l'aménorrhée, ni les troubles des règles à type d'oligosperménorrhée, ni l'hirsutisme, ni l'obésité, ni l'aspect de gros ovaire à la coelioscopie, ne se retrouvent en proportion constante dans les différents cas classés

d'après la Biologie.

Ce qu'il nous est permis d'affirmer, c'est que nous avons retrouvé chez un certain nombre de malades des perturbations du métabolisme des androgènes, mises en évidence spécifiquement par l'épreuve de stimulation freinage. Mais les résultats thérapeutiques ne semblent pas confirmer la tentative de détermination du point de départ de cette hypersecrétion d'androgènes par les dosages biologiques.

Certes, l'ovulation peut être obtenue par le traitement par dectancyl qui a comme effet de diminuer les taux des androgènes circulants, mais nous avons aussi obtenu par ce moyen le rétablissement des cycles dans des cas d'hyperandrogénie sans aucun signe biologique d'hyperfonctionnement surrénalien.

Quant au rétablissement des cycles ovulatoires par la résection cunéiforme, dont le mécanisme reste inconnu, nous avons obtenu des résultats équivalents chez des malades ayant un syndrome biologique d'hyperandrogénie, que l'on puisse ou non préjuger de l'origine des androgènes en excès.

Enfin rappelons la proportion équivalente de cycles rétablis dans les cas classés "hyperandrogénie", par la résection ovarienne et par l'absence de toute thérapeutique.

Nous pouvons donc tenir l'épreuve de stimulation

freinage comme un élément intéressant du faisceaux de renseignement cliniques et paracliniques rassemblés au cours de l'enquête préthérapeutique sur un syndrome anovulatoire. Nous tiendrons compte des résultats au même titre que ceux de la coelioscopie, la biopsie d'endomètre, la clinique. Malheureusement dans les cas difficiles cette épreuve ne pourra apporter d'arguments décisifs.

Nous pouvons parfois être appelés à adopter, même lorsque les résultats sont significatifs, deux attitudes thérapeutiques successivement: traitement médical ou traitement chirurgical en tenant compte des désirs de la malade, des circonstances sociales ou parfois psychologiques dans lesquelles elle a consulté. Bien que d'un intérêt nosologique certain cette épreuve ne parait pas indispensable à une conduite thérapeutique efficace et il faudra tenir compte dans ses indications aussi bien de la contrainte nécessitée par l'hospitalisation qu'elle impose à la malade, que la possibilité d'un effet thérapeutique.

Vu, le Président de Thèse:

Vu, le Doyen de la Faculté:

Le Professeur Jacques VARANGOT

Le Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALBAUX-FERNET, GELINET, ROMANI. Annales endocr. 1959 , T 20 - 6 : 805
- 2- XXI° ASSISES FRANCAISES DE GYNECOLOGIE (Masson édi.). Clermont Ferrand
Juin 1962 : 167
- 3- BEAULIEU, MAUVAIS -JARVIS, CORPECHOT. J. of. clin. end. and met. 1963
23 : 374
- 4- BENAIFF-PINTO. Gyn. pratique 1967, T.XVIII n°1
- 5- BERNARD. J, AUDIT J.F. idem
- 6- BUTT W.B., CROOKS Ac, CUNNINGHAM F.S., PALMER. R. The Journal of endocr.
1963 26-2 : 303
- 7- CEDARD L. Les oestogènes naturels, biosynthèse et métabolisme. Masson édit.
1965
- 8- COMPTE RENDU DE LA SOCIETE FRANCAISE DE GYNECOLOGIE. Séance du 12 avril
1965. 35 n°4. 185-249
- 9- COMPTE RENDU DE LA REUNION DES ENDOCRINOLOGISTES DE LINGUE FRANCAISE. Paris
Juin 1965. Masson édit.
- 10- COX-SHEARMAN. Journal clin. endocr. 1961 21 : 586
- 11- DECOURT J., JAYLE M.F., BEAULIEU, MAUVAIS-JARVIS. Semaine des hopitaux de
Paris. 2 Juin 1961. 31. 6 : 1825
- 12- DECOURT J., JAYLEM.F., MAUVAIS-JARVIS. Presse Médicale, 1962 . 70 . 8 : 365
- 13- DECOURT J., JAYLE M.F., MICHARD, MAUVAIS. Ann. endocr. 1959 T XX. 6 : 805
- 14- ENGLER. Thèse Paris 1965
- 15- ENGLER. Monographie de la revuc européenne d'endocrinologie. Gauthier-Vil-
lars édit. Paris 1967. T II : 590
- 16- FINKELSTEIN. Acta endocrinologica . 1959 . 30 : 489
- 17- GASTON-CARRERE. Thèse Paris 1963
- 18- GILBERT-DRYFUS, SEBAOUN, ZARA. Annales endocr. 1958. T XIX. 4 : 744
- 19- GEMZELL CA, TILLINGER RC, WESTMAN A. Acta endocr. 1959. 30 : 387

- 20- GREEN, NELSON. J. clin. endocr. métab. 1955. 15 :911
- 21- GREENBLATT. The Hirsute Female (Thomas édit.); 1965. Springfield Illinois.
- 22- GREENBLATT RB. MAHESH VB. New Carolina , Med. J. May 1964. 25 :1904
- 23- GOLDZIEHER JW. Polycystic ovarian disease. Advance in obstetric and gynecol. 1968.
- 24- GOLDZIEHER JW. AXELROD. J. Clin. Endocr. 1962. 22 :425
- 25- GOLDZIEHER JW. AXELROD. Acta Endocr. 1960. Suppl. 51 :617
- 26- GOLDZIEHER JW. AXELROD . Fertility, Sterility. 1963. 14 :631
- 27- HUBER, DE WATTEVILLE. Biochem. J. 1964. 4 :609
- 28- Les HYPERANDROGENIES. C.R. du XXXV° Congrès Français de Médecine. Masson édit. 1965.
- 29- JAYLE M.F. XXI° Assises Françaises de Gynécologie. Clermont Ferrand. 1962 Masson édit. :167
- 30- JAYLE M.F. Revue de Médecine. 1962. 3 :495
- 31- JAYLE M.F. VII° Réunion endocr. de langue Française. Beyrouth. 1963 :287
- 32- JAYLE M.F. La Clinique 1963. 58 :191
- 33- JAYLE M.F. Fonct. endocr. de l'ovaire. 1965 :447
- 34- JAYLE M.F., DECOURT J. MAUVAIS-JARVIS. MICHARD J.P. Presse Médicale 1960 68 :1923
- 35- JAYLE M.F., DECOURT J., MICHARD J.P., SCHOLLER, VEYRIN-FORRIER. Pathologie et Biologie. Sem. des hopitaux. Paris 1959. 7 :957
- 36- JAYLE M.F., GUEGEN, VALLIN, VEYRIN-FORRIER. Presse Médicale 1956. 64.85 :1965
- 37- JAYLE M.F., MALASSIS. Acta Endocr. 1959. 31/1.
- 38- JAYLE M.F., MALASSIS, PINAUD. Acta Endocr. 1959. 31/1.
- 39- JAYLE M.F., MAUVAIS-JARVIS, BEAULIEU. J. Clin. Investigation. 1962. 41 :1960
- 40- JAYLE M.F., MAUVAIS, SCHOLLER, METAY. Acta Endocr. Suppl. 51 :619. 1960.
- 41- JAYLE M.F., SCHOLLER, MAUVAIS-JARVIS, METAY. Acta Endocr. 1961. vol.36 n°3
- 42- JAYLE M.F., SCHOLLER, MAUVAIS-JARVIS, SZPER. Clin. Chim. Acta. 1962. 7 :322

- 43- JAYLE M.F., SCHOLLER, SFIKAKIS, HERON. Clinica Chimica Acta. 1962. 7 :212.
- 44- JAYLE M.F., VEYRIN-FORRER, GELLER, MEGE. Gynécol. et Obst. 1961. 60 :381.
- 45- LANTHIER A. J. Clin. Endocr. Métab. 1960. 20 :1587
- 46- LANTHIER A. et TH. SANDOR. Acta Endocr. 1964. 46. 2 :245.
- 47- LIPSETT M.B., RITTER. J. Clin. Endocr. Métab. 1960. 20 :180.
- 48- LOPEZ JM., MIGEON CJ., JONES GE. Am. J. Obst. Gyn. 1935. 29:181.
- 49- LOUROS NC., BATRINOS M.L., CAROLTZOULIS. Journal of clinical endocr. and metab. 1966. vol.26. 6 :645.
- 50- MAHAUX, NAGEL. Semaine des hopitaux. 1961. 31. 6 :1841.
- 51- MAHESH V.B., GREENBLATT RB. Recent Prog. in Hormone Res. 1964. 20 :341.
- 52- MAHESH V.B., GREENBLATT RB. J. of Clin. Endocr. mét. 1964. 24. 12 :1293
- 53- MAHESH V.B., GREENBLATT RB., AYDAR, ROY, PUEBLA, ELLEGOOD. J. of Clin. Endocr. Mét. 1964. 24 :1283
- 54- MALASSIS. Thèse 1957.
- 55- MAUVAIS-JARVIS. Bull. Soc. Méd. Hop. Paris. 1961. 77 :611.
- 56- MAUVAIS-JARVIS ET Coll. Sem. des Hopitaux. 1967. 43 n°44 :2092.
- 57- MAUVAIS-JARVIS, BEAULIEU. Ann. Endocr. 1961. 22 :549.
- 58- MAUVAIS-JARVIS, BEAULIEU. J. Clin. Investigation. 1962. 41 : 1690.
- 59- MUSSET et Coll. Revue Fr. Gyn. e t Obst. 1963. :671.
- 60- NETTER et Coll. Ann. Endocr. 1960. n°4. 21 :590.
- 61- NETTER A., HENRY R., LAMBERT A., THEVENETH, LUMBROSO P., ASCHEIM P.. Ann. Endocr. 1955. 16 :833.
- 62- NETTER A., LAMBERT A., LUMBROSO P., MAUVAIS-JARVIS, CAURIER. I Coloquio Europeo Endocr. 1961. Playa de Aro . Section IV. 23 : 573.
- 63- NETTER A., THORET Y. Gyn. Pratique T XVIII n°1 . 1967.
- 64- NETTER A., YANEVL, MAUVAIS-JARVIS. Sem. des hopitaux, Paris. 1961. 31 :1862.
- 65- PELLEGRINI G., LEPIOTTI LE., FERRARI E. Acta Endocr. Suppl.51 :623. 1960.
- 66- PERLOFF W.H., JACOBSON G. J. Clin. Endocr. 1963. 23 :1177.

- 67- PESONEN S., TIMONEN S., MIKKONEN R. Acta endocr. 1959. 30. 3 :405.
 - 68- PRESL et Coll. Zentr. Gynäk. 1966. 88. 46 :1583.
 - 69- ROBERTS DW. Proceed. Roy. Soc. Med. (obst. and gyn.). 59. 196 :1291.
 - 70- ROBERTS DW., GREENBLATT, MAHESH VB., FAUCHER GL. Gyn. Pratique. T XVIII N°1 . 1967.
 - 71- ROBERTS DW., HAINES M. Brit. Med. J. 1960. 1 :1709.
 - 72- SHEARMAN R.P. Proceed Roy. Soc. Med. (obst. and gyn.). 1966. 59 :1285.
 - 73- SHEARMAN R.P., COX. Amer. J. Obst. Gyn. 1965. 92. 6 : 747.
 - 74- SHEARMAN R.P., COX, CANNON; Lancet. 1961. 1 :260.
 - 75- SHORT R.V., LONDON D.R. British Med. J. 1961. 2 :1725.
 - 76- STEIN I.F. Gyn. Pratique. 1967 TXVIII n°1:9
 - 77- STEIN I.F.; LEVENTHAL M.L. Ame. J. Obst. Gyn. 1935. 29 , 181
 - 78- TAYMOR M.L., CLARK B.J., STURGIS. Ame. J. Obst. and Gyn. 1963. 86 :188.
 - 79- TCHOUBROUTSKY C. Thèse 1959. Paris.
 - 80- VARANGOT J., TCHOUBROUTSKY C. Sem. des Hopitaux, Paris. 1961. 5 :322.
 - 81- VARANGOT J., CEDARD L., TCHOUBROUTSKY C., Ann. Endocr. 1962. T.XXIII n°1 :45.
 - 82- VESTERGAARD. Acta Endocr. 1951. 8 :193.
 - 83- VIGNALOU, LEMARCHAL, PLOUIN, THEAO-SEANG-LAN. Presse Médicale. 1966.n°9 :465
 - 84- WILSON, LIPSETT, RYAN. J. Clin. Endocr. Metab. 1961. 21 :1304.
 - 85- ZELENETKAYA V.S. Akusertsvo I. Ginck. 1966. 5 :47.
-

